

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
ÜBER HISTOLOGISCHE UND
IMMUNFLUORESCENZOPTISCHE
BEFUNDE BEI BULLÖSEM PEMPHIGOID,
DERMATITIS HERPETIFORMIS UND
LINEÄRER IgA-DERMATOSE

Roman Schneider

*Diss
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG ÜBER HISTOLOGISCHE
UND IMMUNFLUORESZENZOPTISCHE BEFUNDE BEI
BULLÖSEM PEMPHIGOID, DERMATITIS HERPETIFORMIS
UND LINEÄRER IgA-DERMATOSE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Roman Schneider
aus München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der
mündlichen Prüfung: 26.03.1985

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Klinik von bullösem Pemphigoid (BP) und Dermatitis herpetiformis (DH)	1
2. Histologie von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis	3
3. Ultrastrukturelle Befunde von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis	5
4. Immunhistologie von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis	5
5. Klinische und immunfluoreszenzoptische Befunde bei lineärer IgA-Dermatose (LAD)	8
II. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	10
III. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODE	11
IV. ERGEBNISSE	13
1. Zusammenstellung der histologischen Befunde	13
2. Direkte Immunfluoreszenzbefunde	25
3. Indirekte Immunfluoreszenzbefunde	32
4. Gegenüberstellung und Vergleich der Befunde von Histologie und Immunfluoreszenz	33
5. Synopsis der Fälle von lineärer IgA-Dermatose	38

	Seite
V. DISKUSSION	45
1. Histologie von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis	46
2. Direkte Immunfluoreszenz von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis	49
3. Indirekte Immunfluoreszenz von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis	50
4. Lineäre IgA-Dermatose	51
VI. ZUSAMMENFASSUNG	60
VII. LITERATURVERZEICHNIS	63
VIII. DANKSAGUNG	81
IX. LEBENS LAUF	82

I. EINLEITUNG

1. Klinik von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

Typische Fälle von Dermatitis herpetiformis Dühring und bullösem Pemphigoid können heute durch klinische, histopathologische und immunologische Kennzeichen des bullösen Pemphigoids und der Dermatitis herpetiformis eindeutig diagnostiziert und abgegrenzt werden.

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit großen, prallen Blasen auf oft erythematösem Grund, die lokalisiert oder generalisiert am gesamten Integument (2, 13, 82, 103) und in etwa einem Drittel der Fälle auch an der Mund- und Nasenschleimhaut auftreten können (66, 103). Der Verlauf ist chronisch, in der Regel kommt es jedoch nach einigen Jahren zur spontanen Abheilung. Die Erkrankung kann meist gut durch interne Kortikosteroidgaben in mittlerer Dosierung (unter 100 mg Prednisolonäquivalent tgl.) kontrolliert werden. In einigen Fällen wurde ein Ansprechen auf eine alleinige Therapie mit Sulfonen (DADPS Bayer, 50 - 100 mg tgl.) oder auf Sulfonamiden (Sulfapyridin, 3,0 - 6,0 g tgl.) beschrieben (2, 15, 86).

Dagegen ist die Dermatitis herpetiformis Dühring (DH) eine Erkrankung des jüngeren und mittleren Lebensalters, bei welcher in Gruppen stehende polymorphe, intensiv juckende Papulovesikel, vorwiegend in der Glutäalregion, an den Streck-

seiten der Ellenbogen, den Knien und am Rücken und behaarten Kopf auftreten (5), Schleimhautbefall ist sehr selten (66). Die Krankheit besteht bei wechselnder Intensität meistens lebenslang fort, spontane Remissionen können vorkommen, sind aber meist von kurzer Dauer.

Wichtig ist die Assoziation des Morbus Duhring mit einer glutensensitiven Enteropathie in zwei Drittel aller Fälle, die 1966 erstmals von Marks, Shuster und Watson (73) beschrieben wurde, und bei der Veränderungen der Dünndarmschleimhaut (Zottenatrophie und lymphozytäre Infiltrationen) nachweisbar sind (31, 32, 55, 102, 113).

Im Gegensatz zum bullösen Pemphigoid spricht die Dermatitis herpetiformis nicht auf Kortikosteroide an. DADPS (Diamino-Diphenyl-Sulfon), 1953 von Kruizinga und Hamminga (59) erstmals mit Erfolg bei der Duhringschen Krankheit eingesetzt, ist heute das Mittel der Wahl, das allein oder in Kombination mit einer glutenfreien Diät die Krankheit kontrollieren kann (3, 4).

2. Histologie von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

Das histologische Bild des bullösen Pemphigoids ist gekennzeichnet durch subepidermale Blasenbildung (64, 93): Die gesamte Epidermis bildet das Blasendach, welches bei frischen Veränderungen noch intakt ist, aber bei Fortbestehen der Blase nekrotisch werden und sich mit Ausnahme des Stratum corneums auflösen kann, so daß auch bei bullösem Pemphigoid gelegentlich eine alte Blase sekundär subkorneal liegt (63, 68, 71, 90).

Je nach Ausbildung des entzündlichen Infiltrats in der Dermis kann man das bullöse Pemphigoid in zwei Formen unterteilen (1, 27, 64, 65, 86, 100):

1. Ein infiltratreicher Typ mit sehr vielen eosinophilen und einigen neutrophilen Zellen. Das Infiltrat ist meist in der gesamten oberen Dermis subepidermal und im Blaseninhalt sichtbar. Das eosinophile Infiltrat kann so deutlich ausgeprägt sein, daß selbst bei noch nicht gebildeter Blase das urtikarielle Stadium eines bullösen Pemphigoids diagnostiziert werden kann (101).

2. Ein infiltratarmer Typ mit überwiegend perivaskulär angeordneten wenigen eosinophilen Granulozyten und Lymphozyten, vereinzelt auch mit einigen neutrophilen Granulozyten. Dieser zellarme Typ des bullösen Pemphigoids ist histologisch häufig schwierig zu diagnostizieren und oft nicht von der Porphyria cutanea tarda oder der Epidermolysis bullosa zu unterscheiden (1, 83). Ein dermales Ödem ist, obgleich in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden, ebenso wie das gelegentliche Vorkommen

von eosinophiler Spongiose, bei beiden Formen des bullösen Pemphigoids ein wesentliches Merkmal (1, 12, 27).

Bei bullösem Pemphigoid können sich auch vor allem in der Peripherie älterer Blasen Papillenspitzenabszesse bilden, die gewöhnlich zahlreiche eosinophile Granulozyten enthalten, in seltenen Fällen sogar überwiegend neutrophile Granulozyten wie sie bei Dermatitis herpetiformis zu sehen sind (10, 20, 71, 72, 94, 107, 110).

Bei Dermatitis herpetiformis finden sich die histologischen Veränderungen besonders ausgeprägt in der erythematösen Umgebung initialer Blasen oder wenn die Blase klinisch noch nicht in Erscheinung getreten ist (57, 87). Hier sieht man Ansammlungen von neutrophilen und einige wenige eosinophile Granulozyten und Kerentrümmer in den dermalen Papillenspitzen (57, 58). Die initialen papillären Mikroabszesse bestehen in der Regel vollständig aus neutrophilen Granulozyten (85, 86). Mit Größenzunahme dieser Mikroabszesse nimmt jedoch die Beimengung von eosinophilen Zellen zu, so daß die Abtrennung vom bullösen Pemphigoid schwierig sein kann (55, 68).

Niederschläge von Fibrin und Leukozytoklasie kann den Papillenabszessen ein nekrotisches Aussehen verleihen und wird von einigen Autoren als wichtigstes histologisches Merkmal von Dermatitis herpetiformis herausgestellt (1, 11, 21, 71). Gelegentlich kann bei Dermatitis herpetiformis auch epidermale Akantholyse vorkommen (1). Ein papilläres Ödem ist in unterschiedlichem Maß vorhanden (1, 11, 21).

Im Anfangsstadium ist die Blase bei Dermatitis herpetiformis durch die Retezapfen der Epidermis noch vielfach unterteilt und somit multilokulär. Nach ein bis zwei Tagen verlieren die Retezapfen ihre Verbindung zur Epidermis und die Blase erscheint nun unilokulär (einkammerig) (71).

3. Ultrastrukturelle Befunde von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

Braun-Falco und Rupec konnten 1967 (12) durch elektronenmikroskopische Untersuchungen die Dynamik der Blasenbildung bei bullösem Pemphigoid und Belone und Caputo (8) bei Dermatitis herpetiformis ultrastrukturell verfolgen.

Die Blase selbst entsteht bei bullösem Pemphigoid innerhalb der Lamina lucida über der Lamina basalis, die den Blasenboden bildet. Die Bildung der Blase ist ursprünglich auf kleine Vakuolen zurückzuführen, die zwischen den Wurzelfüßchen der Basalzellen an der subepidermalen Zone des Koriums festzustellen sind. Es wurde sowohl ein interzelluläres Ödem zwischen den Basalzellen als auch ein Fall zu Fall unterschiedlich stark ausgeprägtes intrazelluläres Ödem beobachtet.

Im Unterschied dazu gehen bei Dermatitis herpetiformis die initialen Veränderungen vom Bindegewebe der papillären Lage, dem Entstehungsort der Blase aus (8, 29, 45, 46, 88, 89). Ödem und Exsudation von entzündlichem Infiltrat an diesen Stellen sind die ersten Zeichen. Die Blase bildet sich unter der Lamina basalis, die das Blasendach darstellt (1).

4. Immunhistologie von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

Die histologischen Unterscheidungsmerkmale zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis konnten durch immunhistologische Erkenntnisse entscheidend ergänzt werden.

Die für das bullöse Pemphigoid charakteristischen Niederschläge von Immunglobulinen, vor allem von IgG in der BMZ

wurden erstmals 1967 von Jordon et al beschrieben (47). In seltenen Fällen und besonders im Frühstadium der Krankheit fehlt IgG und es finden sich nur lineäre Ablagerungen der Komplementkomponente C₃ (2, 52, 107). Neben C₃ können noch C_{1q}, C₄ und die Komponenten des alternativen Aktivierungsweges Faktor B und Properdin gefunden werden. In etwa 25 % der Fälle findet man bei bullösem Pemphigoid in der direkten Immunfluoreszenz auch lineäre Präzipitate von IgM und IgA in der BMZ (2, 15, 39, 52, 68, 91, 107).

1965, also bereits zwei Jahre vor der Entdeckung der direkten Immunfluoreszenzphänomene bei bullösem Pemphigoid konnten Beutner et al (10) im Serum von Patienten mit bullösem Pemphigoid zirkulierende Antikörper der IgG-Klasse nachweisen, die mit der BMZ von menschlicher Haut und verschiedenen tierischen Geweben wie z.B. Affenösophagus reagierten. Zirkulierende Antikörper gegen Basalmembranantigene können nach übereinstimmenden Angaben der Literatur bei etwa 70 % der Patienten mit bullösem Pemphigoid nachgewiesen werden (2, 5, 27, 71, 83, 106). Es scheint allerdings keine feste Korrelation zwischen dem Titer des Antikörpers und der Aktivität der Erkrankung zu bestehen (10, 20, 83, 106).

In der Haut von Patienten mit Dermatitis herpetiformis wurden Immunglobulinablagerungen in den Papillenspitzen erstmals 1967 von Corman beschrieben (22). Zwei Jahre später entdeckte dann Van der Meer, daß bei Dermatitis herpetiformis Ablagerungen von IgA in den Papillenspitzen nachweisbar sind (108).

Seither gilt der Nachweis von IgA durch die direkte Immunfluoreszenz in befallener und nicht befallener Haut als einer der zuverlässigsten Parameter für die Diagnose von Dermatitis herpetiformis (15, 36, 39, 55, 100, 109, 110, 111). Nach Angaben einiger Autoren können bei Dermatitis herpetiformis neben IgA-gelegentlich auch IgG- oder IgM-Niederschläge vorkommen (15, 55, 97, 100).

Im Gegensatz zu bullösem Pemphigoid können im Serum von Patienten mit Dermatitis herpetiformis nur in seltenen Fällen BMZ-Antikörper, meistens vom Typ IgA, nachgewiesen werden (56, 119, 120). Bei etwa 20 % dieser Patienten finden sich zirkulierende Antikörper, häufig der IgG-, selten der IgA-Klasse, die gegen Retikulinfasern gerichtet sind (60, 69, 78, 97, 99).

5. Klinische und immunfluoreszenzoptische Befunde bei lineärer IgA-Dermatose (LAD)

Chorzelski et al (15) wiesen schon 1971 erstmals darauf hin, daß bei Dermatitis herpetiformis zwei unterschiedliche Ablagerungsmuster von IgA vorkommen.

1. Granuläre oder fibrilläre Niederschläge, überwiegend in den Papillenspitzen anzutreffen oder
2. lineäre Niederschläge, die wie die IgG-Ablagerungen bei bullösem Pemphigoid kontinuierlich dem Verlauf der Basalmembranzzone folgen.

In den folgenden Jahren bestätigten verschiedene Arbeitsgruppen das Vorkommen von lineären IgA-Ablagerungen bei etwa 10 - 25 % der Patienten mit Dermatitis herpetiformis (11, 23, 24, 26, 33, 28, 42, 61, 62, 76, 77, 80, 81, 95, 98, 104, 116, 117, 118).

Während einige Autoren keine klinischen und histologischen Unterschiede zwischen Patienten mit papillären bzw. lineären IgA-Ablagerungen feststellen konnten, beschrieben Jablonska et al 1976 (42) neun Patienten mit lineärem IgA-Muster, die klinisch und histologisch sowohl Merkmale von bullösem Pemphigoid als auch von Dermatitis herpetiformis aufwiesen. Diese Fälle wurden als "Intermediate and mixed forms of dermatitis herpetiformis und bullous pemphigoid" (42), später als "linear IgA bullous dermatosis" (18) und in der deutschsprachigen Literatur als "IgA-lineäre Dermatose" (41) herausgestellt.

Bei dieser Dermatose mit lineären IgA-Ablagerungen treten zirkulierende Antikörper, die gegen die Basalmembranzzone ge-

richtet sind im Gegensatz zu bullösem Pemphigoid weit weniger häufig auf. Der Unterschied zur klassischen Dermatitis herpetiformis besteht in der geringeren Assoziation mit einer glutensensitiven Enteropathie, in einem anderen HLA-Muster, in einer meist kürzeren Krankheitsdauer und in einer Therapie mit Sulfonen in Kombination mit Kortikosteroiden (61, 62).

II. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

In dieser Arbeit wurden die Befunde von 113 Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München aus den Jahren 1978 bis einschließlich 1983 retrospektiv erfaßt. Bei diesen Patienten bestand aufgrund des klinischen Bildes der Verdacht auf bullöses Pemphigoid oder Dermatitis herpetiformis bzw. auf lineäre IgA-Dermatose. Zur Diagnosesicherung war bei allen Patienten eine Hautprobe zum Zwecke der histologischen und immunfluoreszenzoptischen Untersuchung vorgenommen worden.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die histologischen Befunde mit denen der Immunfluoreszenzuntersuchung verglichen; es sollte überprüft werden, welche Wertigkeit der histologische bzw. immunfluoreszenzoptische Befund für die endgültige Diagnose bullöses Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis oder lineäre IgA-Dermatose besitzt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob die lineäre IgA-Dermatose eigenständige histologische und immunfluoreszenzoptische Kriterien aufweist, die in allen Fällen eine Abtrennung dieses Krankheitsbildes vom bullösen Pemphigoid oder von Dermatitis herpetiformis Dühring ermöglichen.

Abschließend wurde anhand der klinischen, der histologischen, immunologischen und ultrastrukturellen Befunde das Krankheitsbild der lineären IgA-Dermatose zusammenfassend dargestellt.

III. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODE

Histologie und Immunfluoreszenz wurden in der Regel zur gleichen Zeit und von derselben Biopsie durchgeführt. Die in der Regel aus periläsionaler Haut und vor Therapiebeginn entnommenen Biopsien wurden geteilt; die eine Gewebshälfte wurde in 10 %-igem Formalin fixiert und nach histologischen Standardmethoden weiterverarbeitet. Die 5 µm dicken Schnitte aus den Paraffinblöcken wurden mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt. Die andere unfixierte Gewebshälfte wurde mit CO₂-Schnee bei -72°C schnellgefroren. Davon hergestellte 6 µm dicke Kryostat-schnitte wurden nach standardisierten Immunfluoreszenzverfahren (37) weiterverarbeitet und mittels käuflich erworbener FITC-markierter tierischer Antiseren auf humanes Immunglobulin der Klassen IgG, IgA und IgM sowie auf gewebsständige Humanproteine C₃, C_{1q} und Fibrin untersucht. Das molare Fluorochrom/Protein-Verhältnis lag zwischen 1,7 und 4,0 und die Proteinkonzentration zwischen 10 und 20 mg/ml. Bei den tierischen Antiseren wurden folgende Verdünnungen verwendet: IgG 1:20, IgA 1:30, IgM 1:30, C₃ 1:30, C_{1q} 1:40, Fibrin 1:80.

Es wurde weiterhin das Serum aller Patienten nach den Standardmethoden von Weller und Coons (115) sowie Beutner (9) auf das Vorhandensein von IgG und IgA BMZ-Antikörpern untersucht. Als Antigenst substrat diente Kaninchenösophagus.

Die histologischen Präparate wurden nach folgenden Merkmalen untersucht:

- a) subepidermale Blase
- b) Alter der Blase
- c) dermales Ödem
- d) Stärke des entzündlichen Infiltrats in Dermis und Blase
- e) Ansammlungen von Eosinophilen in den dermalen Papillen
- f) Ansammlungen von Neutrophilen in den dermalen Papillen
- g) Ansammlungen von Eosinophilen und Neutrophilen in den dermalen Papillen
- h) Eosinophile in Blase und Dermis
- i) Neutrophile in Blase und Dermis
- j) eosinophile Spongiose.

Aufgrund dieser histologischen Kriterien ergab sich folgende Beurteilung:

- a) bullöses Pemphigoid
- b) Dermatitis herpetiformis
- c) vereinbar mit bullösem Pemphigoid
- d) vereinbar mit Dermatitis herpetiformis
- e) Unterscheidung bullöses Pemphigoid / Dermatitis herpetiformis nicht möglich
- f) kein Befund aus dem Präparat zu erstellen
- g) andere Diagnose als bullöses Pemphigoid oder Dermatitis herpetiformis mit typischen histologischen Merkmalen (z.B. Ekzem, Pemphigus herpetiformis).

Die histologischen Präparate wurden von zwei Untersuchern unabhängig und zu verschiedenen Zeitpunkten ohne Kenntnis der Immunfluoreszenzbefunde ausgewertet.

IV. ERGEBNISSE

1. Zusammenstellung der histologischen Befunde

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung sind in den folgenden Tabellen (1a, b) aufgelistet.

Tabelle 1a

subepidermale Blase	ja	37	9	7
	nein	9	1	2
Alter der Blase	frisch	26	6	3
	alt	11	3	4
dermales Ödem	ja	14	2	3
	nein	32	8	6
eosinophile Spongiose	ja	14	2	1
	nein	32	8	8
Stärke des Infiltrats in Dermis und Blase	-	0	0	0
	+	9	1	1
	++	33	6	8
	+++	4	3	0
Ansammlung von eosino- sintophilen Granulozyten in den dermalen Papillen	ja	2	0	0
	nein	44	10	9
Ansammlung von neutrophili- len Granulozyten in den dermalen Papillen	ja	0	10	1
	nein	46	0	8
Ansammlung von neutrophili- len und eosinophilen Granulozyten in den dermalen Papillen	ja	0	1	6
	nein	46	9	3
eosinophile Granulozyten in Blase und Dermis	-	0	6	0
	+	7	4	2
	++	36	0	7
	+++	3	0	0
neutrophile Granulozyten in Blase und Dermis	-	15	0	0
	+	29	1	2
	++	2	4	7
	+++	0	5	0
histologische Diagnose		n = 46 b.P.	n = 10 D.h.	n = 9 Unterscheidung b.P. / D.h. nicht möglich

Zeichenerklärung und Abkürzungen:

- = keine
+ = einige
++ = viele
+++ = sehr viele

b.P. = bullöses Pemphigoid
D.h. = Dermatitis herpetiformis

Tabelle 1b

subepidermale Blase	ja	7	2	0
	nein	3	0	4
Alter der Blase	frisch	1	1	0
	alt	6	1	0
dermales Ödem	ja	2	0	1
	nein	8	2	3
eosiniphile Spongiose	ja	1	0	0
	nein	9	2	4
Stärke des Infiltrats in Dermis und Blase	-	0	0	1
	+	7	0	2
	++	2	2	1
	+++	1	0	0
Ansammlung von Eosinophilen in den dermalen Papillen	ja	0	0	0
	nein	10	2	4
Ansammung von Neutrophilen in den dermalen Papillen	ja	0	0	0
	nein	10	2	4
Ansammlung von Neutrophilen und Eosinophilen in den dermalen Papillen	ja	0	0	0
	nein	10	2	4
Eosinophile in Blase und Dermis	-	0	1	3
	+	10	1	1
	++	0	0	0
	+++	0	0	0
Neutrophile in Blase und Dermis	-	6	0	3
	+	4	0	0
	++	0	2	0
	+++	0	0	1
histologische Diagnose		n = 10 vereinbar b.P.	n = 2 vereinbar D.h.	n = 4 Diagnose aus vor- liegendem Material nicht zu erstellen

Wie die Tabellen 1a und 1b zeigen konnte in 46 der 113 Fälle allein aufgrund der Histologie die Diagnose bullöses Pemphigoid und in 10 Fällen die Diagnose Dermatitis herpetiformis gestellt werden.

In 9 Fällen war trotz ausgeprägter Veränderungen eine Unterscheidung zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis nicht möglich, da ein Nebeneinander charakteristischer histologischer Merkmale beider Dermatosen in der gleichen Biopsie des jeweiligen Patienten beobachtet wurde.

Weitere 10 Fälle waren "vereinbar mit bullösem Pemphigoid" und zwei Präparate "vereinbar mit Dermatitis herpetiformis".

Dagegen konnte in 4 Biopsien eine histologische Diagnose aus den vorhandenen Präparaten nicht gestellt werden.

In 32 Fällen lagen dagegen typische histologische Veränderungen vor, aufgrund deren ein bullöses Pemphigoid oder eine Dermatitis herpetiformis sicher ausgeschlossen werden konnte: 30 Biopsien zeigten histologisch ein Ekzem und in 2 Fällen lag ein Pemphigus herpetiformis mit eosinophiler Spongiose vor.

Aufgefallen war, daß in all diesen 32 Fällen die klinische Verdachtsdiagnose Dermatitis herpetiformis lautete.

Von den 46 histologisch charakteristischen Fällen mit bullösem Pemphigoid wiesen 37 eine subepidermale Blase auf, mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten und relativ wenigen neutrophilen Granulozyten im Blaseninhalt und der oberen Dermis (s. Abb. 1, 2, 3).

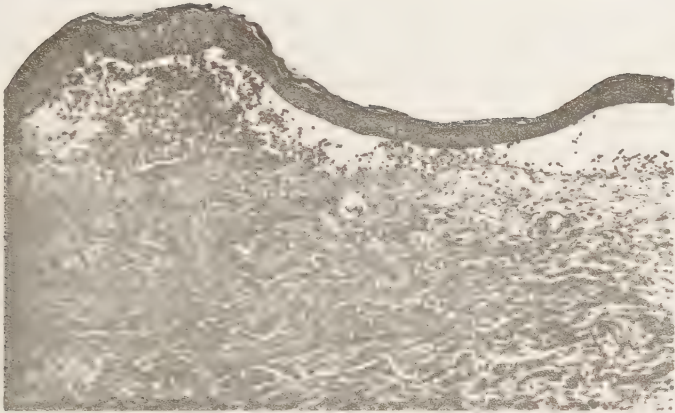


Abb. 1: Bullöses Pemphigoid:

Zu sehen sind eine subepidermale Blase und zahlreiche eosinophile Zellen im Blaseninhalt und der Dermis. Das Muster der epidermalen Reteleisten und Papillen oberhalb und unterhalb der Blase ist nicht mehr erhalten. (Präparat 80/6190 H.E.)



Abb. 2: Bullöses Pemphigoid:

Am linken Bildrand ist eine subepidermale Blase mit eosinophilen Zellen zu erkennen. Daneben eosinophile und einige neutrophile Granulozyten in den Papillen, eosinophile Spongiose und vakuolige Auflockerung. (Präparat 80/6611 H.E.)

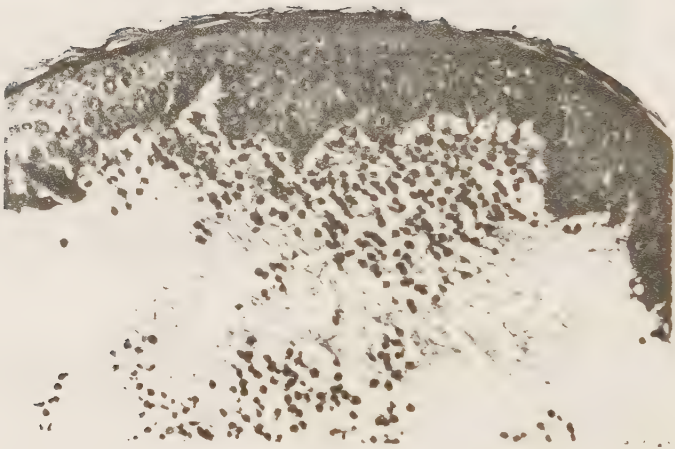


Abb. 3: Bullöses Pemphigoid:

Ausschnittvergrößerung einer subepidermalen Blase
mit eosinophilen Zellen und Fibrin.

Das Muster der epidermalen Reteleisten im Blasen-
dach ist erhalten. (Präparat 80/6190 H.E.)

2 der 46 Präparate mit der histologischen Diagnose bullöses Pemphigoid hatten in den dermalen Papillen Ansammlungen von eosinophilen Granulozyten, die an Mikroabszesse erinnerten; in 14 der Fälle konnte unterschiedlich stark ausgeprägt eosinophile Spongiose beobachtet werden. Ein dermales Ödem, das in 14 Präparaten von bullösem Pemphigoid gesehen wurde, war meist im Randbereich der subepidermalen Blasen lokalisiert. Etwa in der Hälfte der Fälle konnte man erweiterte kapilläre Gefäße in der oberen Dermis erkennen. Aufgefallen war in 4 Biopsien neben den typischen Merkmalen von bullösem Pemphigoid das Auftreten von vielen Plasmazellen teils zerstreut, teils perivaskulär im oberen Korium. Obwohl in 9 Fällen noch keine subepidermale Blase vorhanden war, zeigte sich doch bei diesen Präparaten entweder bereits eine initiale Spaltbildung mit kleinsten Mikrobläschen zwischen Epidermis und Korium oder ein dichtes entzündliches Infiltrat mit zahlreichen eosinophilen Leukozyten ließ das urtikarielle Frühstadium eines bullösen Pemphigoids erkennen (s. Abb. 4).

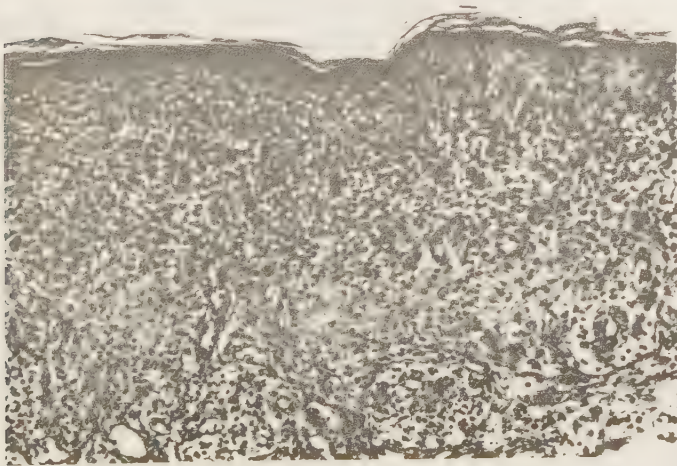


Abb. 4: Bullöses Pemphigoid:

Urtikarielles Frühstadium mit zahlreichen eosinophilen Leukozyten im oberen Korium und eosinophiler Spongiose.
(Präp. 77/4155 H.E.)

In 10 Fällen lautete die histologische Diagnose eindeutig Dermatitis herpetiformis. In 9 der 10 Fälle war eine subepidermale Blase nachweisbar. Der Hauptunterschied zum bullösen Pemphigoid lag sowohl in der Lokalisation als auch in der Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrats (Abb. 5). In allen Fällen waren Mikroabszesse mit neutrophilen Granulozyten und einigen Zellkerntrümmern in den Papillenspitzen nachweisbar (Abb. 6, 7). In 4 Fällen mit eindeutiger Histologie Dermatitis herpetiformis konnten einige wenige eosinophile Granulozyten in der Dermis oder im Blaseninhalt nachgewiesen werden. Ebenso wurden in weiteren 3 Fällen Niederschläge von Fibrin in den Papillen und stellenweise entlang der BMZ beobachtet. Akantholytische Zellen in der Epidermis oder Blase wurden nicht gefunden. Hinsichtlich der Ausprägung des dermalen Ödems und des entzündlichen Infiltrats bestand kein nennenswerter Unterschied zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis. In 2 Fällen wurde eosinophile Spongiose beobachtet.

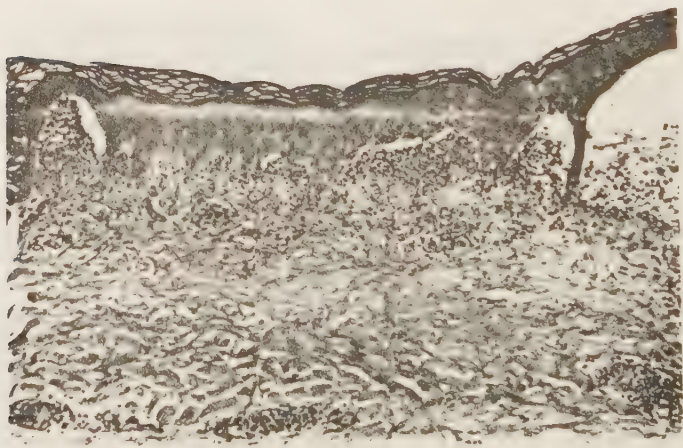


Abb. 5: Dermatitis herpetiformis:

Zu sehen sind neutrophile Mikroabszesse und ein Teil einer subepidermalen Blase am rechten Bildrand.
(Präparat 80/587 H.E.)

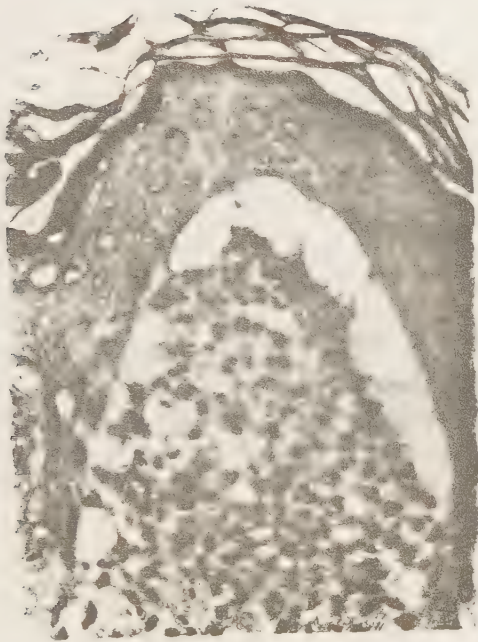


Abb. 6: Dermatitis herpetiformis:
Ausschnittvergrößerung eines Mikroabszesses
mit neutrophilen Granulozyten.
(Präparat 80/587 H.E.)

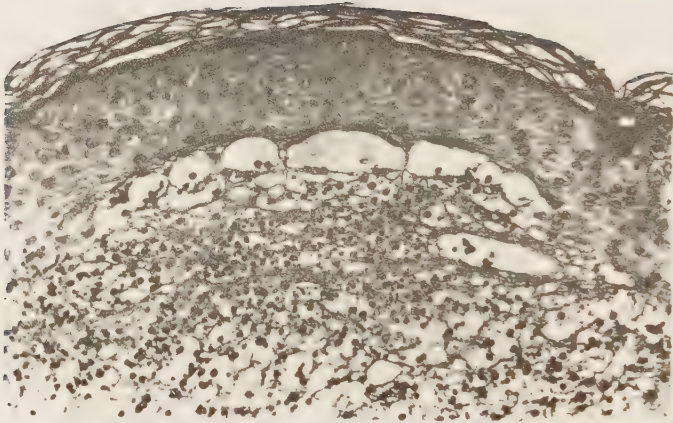


Abb. 7: Dermatitis herpetiformis:

Subepidermale Blase mit neutrophilen Granulozyten,
Kerntrümmern und Fibrin.

Das Muster der epidermalen Reteleisten im Blasendach
ist weitgehend zerstört.

(Präparat 80/4644 H.E.)

In 9 Fällen war trotz ausgeprägter histologischer Veränderungen eine sichere Unterscheidung zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis nicht möglich, da typische histologische Merkmale beider Krankheitsbilder in ein und demselben Präparat gleichzeitig vorhanden waren. In allen 10 Fällen bestand das entzündliche Infiltrat der oberen Dermis zu etwa gleichen Teilen aus eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. Daneben zeigten 6 dieser Präparate gleichzeitig Mikroabszesse mit neutrophilen und eosinophilen Zellen in den dermalen Papillen, eines dieser Präparate wies zusätzlich neutrophile Mikroabszesse auf. Ebenso wiesen 7 dieser Biopsien eine subepidermale Blase auf, deren entzündliches Infiltrat wiederum sowohl aus eosinophilen als auch aus neutrophilen Zellen etwa zu gleichen Teilen bestand. In einem der 9 Präparate konnte trotz des Nachweises von diskreter eosinophiler Spongiose, wie sie für bullöses Pemphigoid typisch ist, aufgrund der Lokalisation (bandförmig dermal und interpapillär in mehreren Mikroabszessen) und Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates (Neutrophile und Eosinophile zu etwa gleichen Teilen) eine Dermatitis herpetiformis nicht sicher ausgeschlossen werden. (Wie sich später herausstellte handelte es sich in diesem Fall um eine lineäre IgA-Dermatose).

In weiteren 10 Fällen ergab die histologische Diagnose "vereinbar mit bullösem Pemphigoid". In diesen Präparaten war das entzündliche Infiltrat mit überwiegend eosinophilen Granulozyten und einigen Lymphozyten und Histiozyten sehr gering ausgeprägt und zudem besonders im Bereich der dermalen Gefäße vorhanden; so ließ sich zwar das histologische Bild mit dem zellarmen Typ eines bullösen Pemphigoids vereinbaren, andererseits aber war eine Diagnose wie Vaskulitis oder Insektenstichreaktion nicht sicher auszuschließen.

2 Präparate waren "vereinbar mit Dermatitis herpetiformis". Sie zeigten ein entzündliches Infiltrat der Dermis mit überwiegend neutrophilen Zellen und einer subepidermalen Blase bzw. initialen subepidermalen Spaltbildung. Keines der Präparate zeigte jedoch die typischen Ansammlungen von neutrophilem entzündlichen Infiltrat (Mikroabszesse) in den dermalen Papillen, daher lautete die Diagnose nur "vereinbar mit Dermatitis herpetiformis".

In 4 Fällen waren die entzündlichen Veränderungen so uncharakteristisch - oder die Ausprägung des Infiltrats so gering, daß eine histologische Diagnose nicht gestellt werden konnte, zumal in allen 4 Fällen eine subepidermale Blase fehlte.

2. Direkte Immunfluoreszenzbefunde

Unabhängig von der Histologie wurden nun die Befunde der direkten Immunfluoreszenz der 113 Patienten ausgewertet.

In 99 der 113 Fälle waren die Befunde der direkten Immunfluoreszenz positiv.

Dabei zeigten 18 Fälle diskrete Veränderungen im Sinne einer Vaskulitis mit ausschließlich perivaskulären Immunpräzipitaten im oberen Korium; diese Fälle entsprachen dem histologischen Bild eines Ekzems. In 2 Fällen zeigte die direkte Immunfluoreszenz Ablagerungen von Immunglobulin der Klasse IgG und Komplement C₃, die gegen die Interzellulärsubstanz gerichtet waren; dieser Befund ist typisch für Pemphigus vulgaris.

Bei 97 Biopsien der 113 untersuchten Patienten ergab der Befund der direkten Immunfluoreszenz eine der folgenden Diagnosen:

Bullöses Pemphigoid (n = 54)

Dermatitis herpetiformis (n = 14)

Lineäre IgA-Dermatose (n = 11)

Als beweisend für die Diagnose bullöses Pemphigoid wurde der Nachweis von homogenen lineären Niederschlägen von Immunglobulinen der Klasse IgG und/oder IgM allein oder in Kombination mit den Komplementbestandteilen C₃ und C_{1q} entlang der Basalmembranzzone angesehen. Auch der alleinige Nachweis von lineären Niederschlägen von C₃ entlang der Basalmembranzzone wurde als wahrscheinlich für die Diagnose bullöses Pemphigoid gewertet.

Die Diagnose Dermatitis herpetiformis wurde gestellt, wenn grobschollige Niederschläge von Immunglobulin der Klasse IgA in den Papillenspitzen entlang der Basalmembranzzone allein oder in Kombination mit C₃ nachweisbar waren.

Die Diagnose lineäre IgA-Dermatose ergab sich durch den Nachweis von lineären homogenen und lineären granulären Niederschlägen von IgA entlang der Basalmembranzone.

In den folgenden Tabellen 2, 3 und 4 ist die Zusammensetzung der Immunpräzipitate bei den drei Erkrankungen aufgezeigt.

In 54 Fällen lautete der Befund mit homogenen lineären Niederschlägen entlang der Basalmembranzone bullöses Pemphigoid.

Tabelle 2: Zusammensetzung der lineär homogenen Immunpräzipitate entlang der Basalmembranzone bei bullösem Pemphigoid

Immunglobulin / Komplement lineär homogen entlang der Basalmembranzone bei bullösem Pemphigoid	Fallzahl (n)
IgG und C ₃	26
C ₃	11
IgG und C ₃ und C _{1q}	10
C ₃ und C _{1q}	5
IgM und C ₃	1
IgM und C ₃ und C _{1q}	1
Summe	54

In 6 der in Tabelle 2 aufgeführten Biopsien fand sich zusätzlich Niederschlag von Fibrin an der Basalembrazone, weitere 9 Fälle zeigten zusätzlich Immunpräzipitate an den dermalen Gefäßen des oberen Koriums.

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, kommen bei bullösem Pemphigoid lineäre Niederschläge von IgG mit 36 der 54 positiven Fälle am häufigsten vor. IgM war hingegen nur bei 2 Biopsien nachweisbar.

Auffällig war, daß das Immunglobulin der Klasse IgG bzw. IgM nie allein, sondern stets zusammen mit Komplementprotein C₃ oder C_{1q} auftrat.

Allein wurde C₃ jedoch in 11 und in 5 Fällen in Verbindung mit C_{1q} vorgefunden.

In 14 Fällen lautete der Befund mit grobscholligen Niederschlägen in den Papillenspitzen und stellenweise feingranulärer Ablagerung entlang der Basalmembranzone Dermatitis herpetiformis (s. Abb. 8).

Tabelle 3: Zusammensetzung der grobscholligen Niederschläge in den Papillenspitzen, die teilweise mit feingranulären Ablagerungen entlang der Basalmembranzone kombiniert waren, bei Dermatitis herpetiformis (siehe auch Abb. 8)

Immunglobulin / Komplement grobschollig in den Papillenspitzen bei Dermatitis herpetiformis	Fallzahl (n)
IgA und C ₃	8
IgA	6
Summe	14

Tabelle 3 zeigt, daß im Gegensatz zu bullösem Pemphigoid grobschollige papilläre Niederschläge von IgA bei Dermatitis herpetiformis in keinem Fall mit einem Immunglobulin einer anderen Klasse kombiniert waren, IgA wurde in dieser papillären Lokalisation in 6 der 14 Fälle allein nachgewiesen. Die Kombination mit Komplement C₃ war wie bei bullösem Pemphigoid sehr häufig zu finden.

Komplement C_{1q} konnte dagegen nicht nachgewiesen werden.



Abb. 8: Dermatitis herpetiformis:
Grobschollige Niederschläge von IgA
in den Papillenspitzen.
(Leitz Fluoreszenzmikroskop, Präparat 1628)

Die 11 Fälle mit lineären Niederschlägen von IgA entlang der Basalmembranzone wurden als lineäre IgA-Dermatose gesondert herausgestellt.

In 10 dieser Fälle imponierten die IgA-Ablagerungen als homogen-lineäres Band (s. Abb. 9), in einem Fall als granulär-lineäres Band.

Tabelle 4: Zusammensetzung der lineären Immunpräzipitate entlang der Basalmembranzone bei lineärer IgA-Dermatose

Immunglobulin / Komplement, lineär-homogen entlang der Basalmembranzone bei lineärer IgA-Dermatose	Fallzahl (n)
IgA und C ₃ *	5
IgA	4
IgA und IgG	1
IgA und IgG und IgM	1
Summe	11

*In einem Präparat dieser Zusammensetzung waren die IgA-Ablagerungen nicht als homogen - sondern als granulär-lineäres Band sichtbar.

In 2 der 11 Fälle wurde zusätzlich Fibrin an der Basalmembranzone nachgewiesen. Die Tabelle 6 zeigt, daß im Gegensatz zu IgG und IgM bei bullösem Pemphigoid, IgA bei lineärer IgA-Dermatose in 4 Fällen auch ohne ein Immunglobulin einer anderen Klasse oder Komplementprotein auftrat.

(Ähnlich wie bei 6 der 14 Fälle von Dermatitis herpetiformis IgA allein auftrat).

In 2 Fällen war IgA mit anderen Immunglobulinen kombiniert (IgG/IgM), die auch bei bullösem Pemphigoid auftraten.

6 mal war IgA zusammen mit C₃. C_{1q} konnte - wie auch bei Dermatitis herpetiformis nicht in Kombination mit IgA nachgewiesen werden.

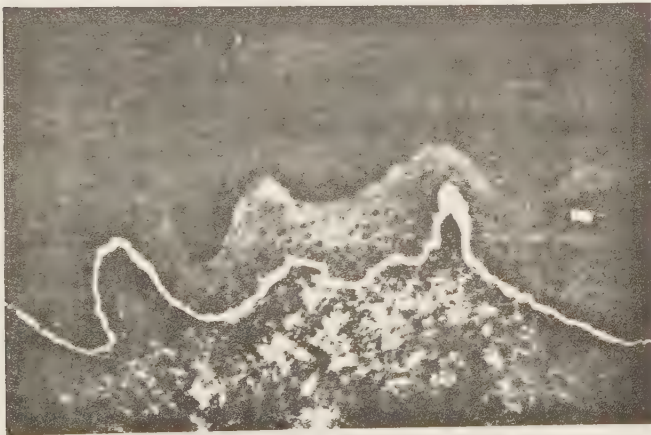


Abb. 9: Lineäre IgA-Dermatose:

Homogen lineäre Niederschläge von IgA entlang der Basalmembranzone. Diese Niederschläge können nur durch Kenntnis der Immunglobulinklasse von denen des bullösen Pemphigoids unterschieden werden.

(Leitz Fluoreszenzmikroskop, Präparat 82/1945)

3. Indirekte Immunfluoreszenzbefunde

Bei 36 der 113 Patienten unseres Krankengutes mit der klinischen Verdachtsdiagnose bullöses Pemphigoid oder Dermatitis herpetiformis wurden im Serum zirkulierende Antikörper vom Typ IgG gegen BMZ-Antigene gefunden. Die Titer lagen jeweils zwischen 1:20 und 1:5120.

Erwähnenswert ist, daß 8 Patienten mit bullösem Pemphigoid, in deren Haut mittels der indirekten Immunfluoreszenz nur Komplement C₃, aber kein Immunglobulin nachgewiesen werden konnte, dennoch zirkulierende BMZ-Antikörper der Klasse IgG mit überwiegend hohem Titer im Serum aufwiesen.

Interessant ist auch der Fall, bei dem die histologische Diagnose bullöses Pemphigoid lautete, welcher weiterhin im Serum zirkulierende BMZ-Antikörper vom Typ IgG mit einem Titer von 1:1280 aufwies, der aber im Befund der direkten Immunfluoreszenz Immunpräzipitate vom Typ IgA homogen linear entlang der Basalmembranzone, entsprechend der lineären IgA-Dermatose, zeigte.

Zirkulierende BMZ-Antikörper der IgA- oder IgM-Klasse lagen in keinem Fall im Serum der untersuchten Patienten vor.

Bei 2 der 115 Patienten fanden sich mittels der indirekten Immunfluoreszenz IgG-Pemphigus-Antikörper im Serum, die gegen die Interzellulärsubstanz gerichtet waren, mit einem Titer von 1:20 bzw. 1:160. Diese beiden Fälle, deren klinische Verdachtsdiagnosen Dermatitis herpetiformis lauteten, waren bereits mittels der Histologie und der direkten Immunfluoreszenz als Pemphigus herpetiformis erkannt worden.

4. Gegenüberstellung und Vergleich der Befunde von Histologie und Immunfluoreszenz

Die folgenden Tabellen 5 und 6 zeigen eine Gegenüberstellung der Befunde von Histologie, direkter und indirekter Immunfluoreszenz bei den 83 Fällen von bullösem Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis und lineärer IgA-Dermatose. Nicht mehr aufgeführt sind hier die 32 Fälle, bei denen sich eine andere Diagnose (Ekzem, Pemphigus herpetiformis) als zunächst klinisch in Betracht gezogen worden war, herausgestellt hatte.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der mit Histologie und DIF erstellten Diagnosen von bullösem Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis und lineärer IgA-Dermatose

histologische Diagnose DIF	n = 46 bullöses Pemphigoid	n = 10 vereinbar bullöses Pemphigoid	n = 9 Untersch. b.P./D.h. nicht.mögl.	n = 10 Dermatitis herpeti- formis	n = 2 vereinbar Dermatitis herpetiform.	n = 4 keine Diagn. aus vorlieg. Präparat mgl.
n = 54 bullöses Pemphigoid	41	10	1	0	0	2
n = 14 Dermatitis herpetiformis	0	0	3	7	2	2
n = 11 lineäre IgA-Dermatose	3	0	5	3	0	0
n = 2 negativ	2	0	0	0	0	0

Wie die Tabellen 5 und 1a zeigen, ergab die histologische Diagnose 46 mal eindeutig bullöses Pemphigoid. Dieser histologische Befund konnte durch die direkte Immunfluoreszenz in 41 Fällen bestätigt werden.

In 3 dieser histologisch eindeutigen Fälle von bullösem Pemphigoid fanden sich jedoch lineäre IgA-Niederschläge im Sinne einer lineären IgA-Dermatose und bei 2 Biopsien war die direkte Immunfluoreszenz trotz sicherer Histologie (bullöses Pemphigoid) negativ.

Von den 10 Präparaten mit der histologischen Diagnose Dermatitis herpetiformis stimmten 7 mit der direkten Immunfluoreszenz überein. Die restlichen 3 Biopsien mit dem charakteristischen histologischen Bild Dermatitis herpetiformis zeigten wiederum lineäre IgA-Niederschläge (LAD) an der Basalmembranzzone.

Die 12 Fälle, die zwar histologisch "vereinbar mit bullösem Pemphigoid bzw. Dermatitis herpetiformis" aber nicht ausgeprägt genug waren, konnten alle durch die direkte Immunfluoreszenz als bullöses Pemphigoid (n = 10) oder als Dermatitis herpetiformis (n = 2) gesichert werden.

In 9 Fällen bestanden nebeneinander histologische Veränderungen die sowohl für bullöses Pemphigoid als auch für Dermatitis herpetiformis sprachen. Interessanterweise ergab die direkte Immunfluoreszenz in 5 der 9 Fälle eine lineäre IgA-Dermatose; dreimal wurde eine Dermatitis herpetiformis und einmal ein bullöses Pemphigoid diagnostiziert.

Auch in den 4 Fällen, in denen eine histologische Diagnose nicht möglich war, wurde durch die direkte Immunfluoreszenz in 2 Fällen eine Dermatitis herpetiformis und zweimal ein bullöses Pemphigoid diagnostiziert.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der mit Histologie und IIF erstellten Diagnosen von bullösem Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis und linearer Iga-Dermatose

histologische Diagnose IIF	n = 46 bullöses Pemphigoid	n = 10 vereinbar bullöses Pemphigoid	n = 9 Untersch. b.p./d.h. nicht.mögl.	n = 2 vereinbar Dermatitis herpetiform.	n = 10 Dermatitis herpetiform.	n = 4 keine Diagn. aus vorlieg. Präparat mögl.
n = 36 BMZ AK vom Typ IgG	31	4	1	0	0	0
n = 47 negativ	15	6	8	2	10	4

zirkulierende AK vom Typ Iga wurden in keinem Fall nachgewiesen

Tabelle 6 zeigt, daß in 31 von 46 Fällen mit der histologischen Diagnose bullöses Pemphigoid zirkulierende IgG-BMZ-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Unter diesen 31 Fällen mit der histologischen Diagnose bullöses Pemphigoid befand sich jedoch, wie die direkte Immunfluoreszenz zeigte, eine Biopsie mit lineären Niederschlägen vom Typ IgA (LAD) entlang der Basalmembranzone, während die übrigen 30 auch in der direkten Immunfluoreszenz übereinstimmend bullöses Pemphigoid ergaben.

In 4 von 10 Fällen mit der histologischen Verdachtsdiagnose "vereinbar mit bullösem Pemphigoid" wurde diese Diagnose durch den Nachweis zirkulierender IgG-Antikörper wahrscheinlich und konnte dann letztlich durch die direkte Immunfluoreszenz gesichert werden.

In einem der 9 Fälle, bei denen histologisch nicht zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis unterschieden werden konnte, waren ebenfalls IgG-BMZ-Antikörper nachweisbar und die direkte Immunfluoreszenz im Sinne von bullösem Pemphigoid positiv.

5. Synopsis der Fälle von lineärer IgA-Dermatose

Da das Krankheitsbild der lineären IgA-Dermatose besonders interessierte, wurden diese 11 Fälle unseres Krankengutes noch einmal gesondert untersucht.

Aus Tabelle 7 geht hervor, daß sich die Patienten mit lineärer IgA-Dermatose histologisch in 3 Gruppen einteilen ließen.

Die erste Gruppe mit 5 der 11 Fälle unseres Krankengutes zeigte histologisch ein Mischbild zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis. Im Gegensatz zum bullösen Pemphigoid waren aber hier die subepidermalen Blasen meist kleiner - eher wie bei Dermatitis herpetiformis - und häufig durch weit hereinragende, oft sehr verschmälerte Retezapfen der Epidermis unterteilt (s. Abb. 10, 11). Das entzündliche Infiltrat war in allen Fällen ausgeprägt und nicht nur in den Papillenspitzen (Mikroabszesse), sondern auch bandförmig unterhalb der Basalmembranzzone lokalisiert. Die Entzündungszellen bestanden etwa zu gleichen Teilen aus eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. Dabei überwogen in der Blase selbst stellenweise die Eosinophilen und in den Mikroabszessen die Neutrophilen. Auffällig waren die vakuoligen Auflockerungen der dermalen epidermalen Grenzzone mit Einlagerung von Entzündungszellen, wobei dann Epidermis und Korium schwierig voneinander abzugrenzen waren, besonders bei initialer Blasenbildung (s. Abb. 12, 13). Blasenboden aber auch Blasendach schienen überhaupt stärker mit in das Entzündungsgeschehen einbezogen zu sein als bei den Fällen von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis.

Die zweite Gruppe, bestehend aus 3 der 11 Fälle mit lineärer IgA-Dermatose zeigte histologisch das typische Bild eines bullösen Pemphigoids mit relativ großen subepidermalen Blasen und überwiegend eosinophilem Infiltrat im Blaseninhalt und Bereich der oberen Dermis. Mikroabszesse mit Neutrophilen oder Eosinophilen in den dermalen Papillen fehlten. Im Serum einer dieser 3 Patienten konnten sogar zirkulierende BMZ-IgG-Antikörper, wie sie oft bei bullösem Pemphigoid anzutreffen sind, mit einem Titer von 1:1280 nachgewiesen werden.

Die dritte Gruppe schließlich mit 3 der 11 Fälle von Patienten mit lineärer IgA-Dermatose, zeigte histologische Merkmale, die typisch für Dermatitis herpetiformis waren: Mehrere neutrophile Mikroabszesse in den Papillenspitzen und dichtes neutrophiles Infiltrat und einige Kerentrümmer im Blaseninhalt.

Tabelle 7: Histologische Auswertung der 11 Präparate von Patienten mit lineärer IgA-Dermatose und ihre Diagnosen

subepidermale Blase	ja	3	2	4
	nein	0	1	1
Alter der Blase	frisch	2	1	4
	alt	1	1	1
dermales Ödem	ja	0	0	2
	nein	3	3	3
eosinophile Spongiose	ja	2	0	1
	nein	1	3	4
Stärke des Infiltrats in Dermis und Blase	-	0	0	0
	+	0	1	0
	++	1	2	5
	+++	2	0	0
Ansammlung ausschließlich von Eosinophilen in den dermalen Papillen	ja	0	0	0
	nein	3	3	5
Ansammlung ausschließlich von Neutrophilen in den dermalen Papillen	ja	0	3	0
	nein	3	0	5
Ansammlung von Neutrophilen und Eosinophilen in den dermalen Papillen	ja	0	0	5
	nein	3	3	0
Eosinophile in Blase und Dermis	-	0	3	0
	+	0	0	0
	++	0	0	5
	+++	3	0	0
Neutrophile in Blase und Dermis	-	0	0	0
	+	3	0	0
	++	0	3	5
	+++	0	0	0
vorläufige histologische Diagnosen		n = 3 b.P.	n = 3 D.h.	n = 5 Unterscheidung b.P. / D.h. nicht möglich

Zeichenerklärung und Abkürzungen:

- = keine
+ = einige
++ = viele
+++ = sehr viele

b.P. = bullöses Pemphigoid
D.h. = Dermatitis herpetiformis

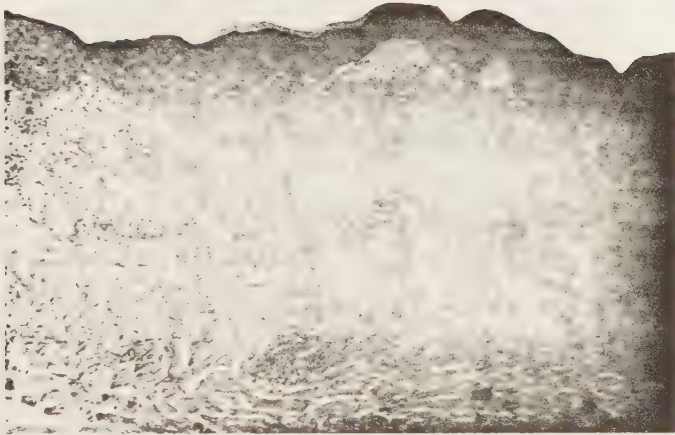


Abb. 10: Lineäre IgA-Dermatose:
Präparat der Patientin K.S. mit subepidermaler
Blase, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten.
(Präparat 83/294 H.E.)

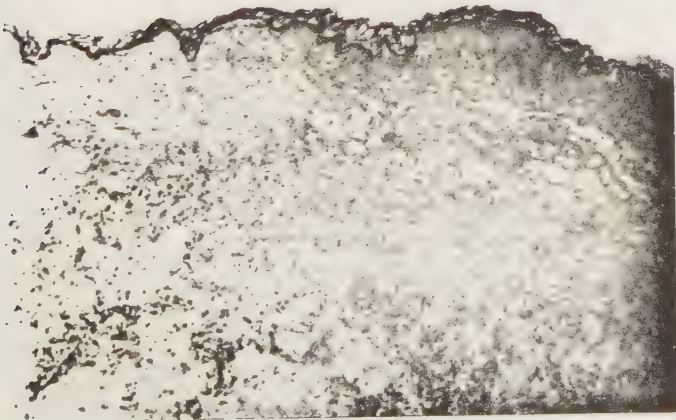


Abb. 11: Lineäre IgA-Dermatose:
Präparat des Patienten R.B. mit initialer
Blasenbildung (Präparat 81/3162 H.E.)

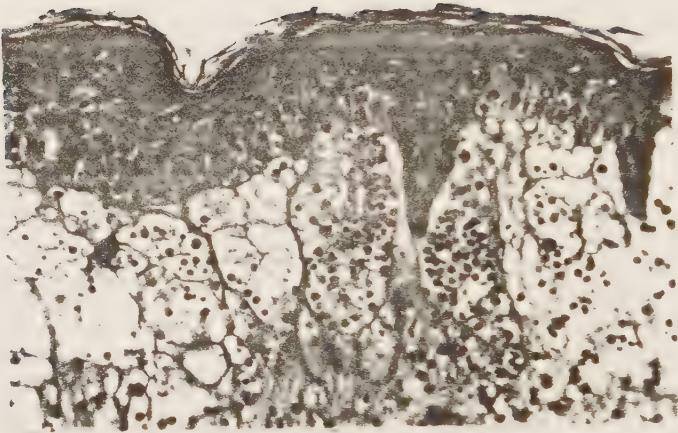


Abb. 12: Lineäre IgA-Dermatose:

Ausschnittvergrößerung aus dem Präparat des Patienten J.M. Vakuolige Auflockerung der dermalen Grenzzone mit Einlagerung von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. (Präparat 79/7042 H.E.)

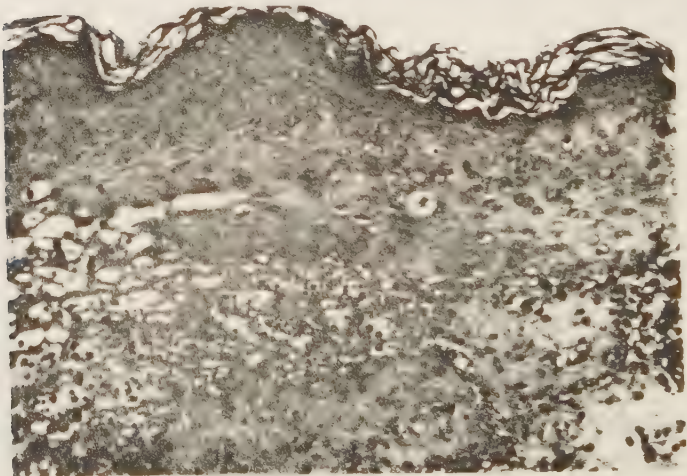
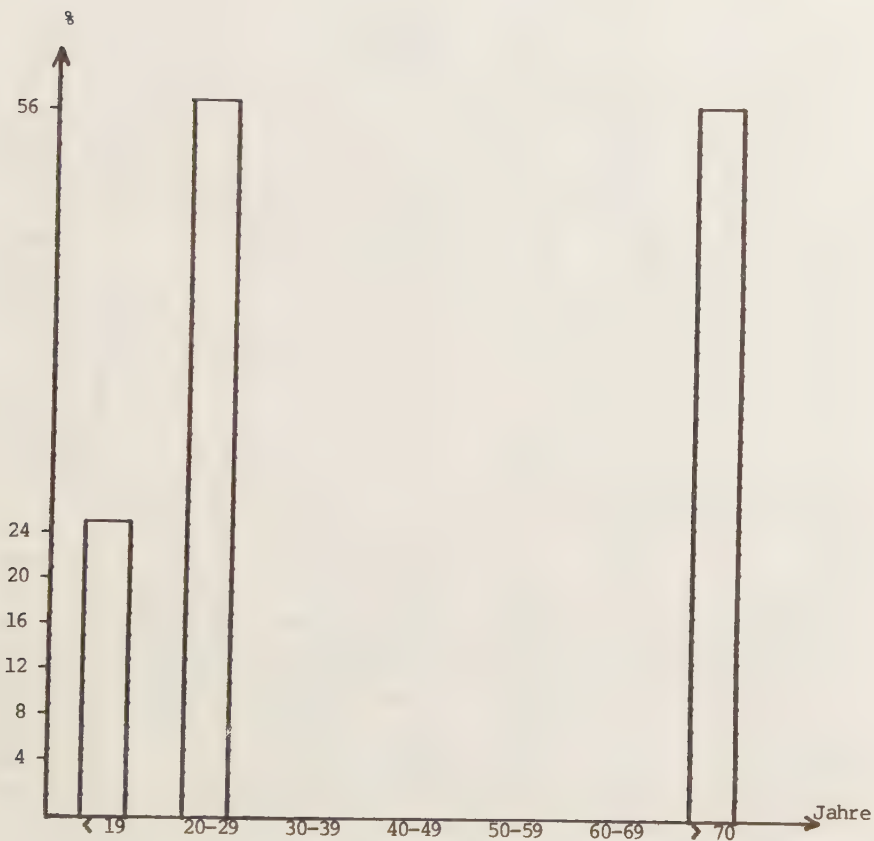


Abb. 13: Lineäre IgA-Dermatose:

Ausschnittvergrößerung aus dem Präparat des Patienten R.B. im Randbereich einer initialen Blasenbildung. (Präparat 81/3162 H.E.)

Abb. 14: Anteil der Altersgruppen an der Gesamtzahl der untersuchten Patienten mit lineärer IgA-Dermatose.



zwei Altersgipfel lassen sich bei den untersuchten LAD-Patienten erkennen. Der eine liegt um das 20. - der andere um das 70. Lebensjahr

Tabelle 8: Zusammenfassende Übersicht sämtlicher Untersuchungsergebnisse von den LAD-Patienten

Patient	Alter	Klinik	Histologie	DIF	IIF	Immun-Elmi	Therapie
Emilie S.	74	b.P. /D.h.	b.P. /D.h.	IgA, C ₃ , Fibrin, lineär	neg.	---	DADPS
Karoline S.	73	groß- blasige D.h.	b.P. /D.h.	IgA lineär	neg.	Lamina lucida	DADPS u. Kortison
Maria L.	85	b.P. /D.h.	b.P.	IgG, IgA, C ₃ , lineär	neg.	---	DADPS u. Kortison
Josef M.	75	b.P. /D.h.	b.P.	IgG, IgM, IgA, C ₃ , lineär	IgG BMZ-Ak. 1:1280	---	DADPS u. Kortison
Katharina K.	73	b.P.	b.P.	IgA lineär	neg.	Lamina lucida	DADPS u. Kortison
Wilhelm W.	27	D.h.	D.h.	IgA, C ₃ , lineär	neg.	dermaler Typ	DADPS
Andreas W.	15	D.h.	D.h.	IgA, C ₃ , lineär	neg.	dermaler Typ	gliadenfreie Kost
Manfred L.	21	D.h.	D.h.	IgA, C ₃ , lineär	neg.	dermaler Typ	DADPS
Jochen E.	27	D.h.	b.P. /D.h.	IgA lineär	neg.	Lamina lucida	DADPS
Rainer B.	18	D.h.	D.h. /b.P.	IgA, C ₃ , lineär	neg.	Lamina lucida	DADPS u. Kortison
Angelika P.	21	D.h.	D.h. /b.P.	IgA lineär	neg.	---	DADPS

Abkürzungen: b.P. = bullöses Pemphigoid
D.h. = Dermatitis herpetiformis
Immun-Elmi = Immun-Elektronenmikroskopie
BMZ = Basalmembranzone

V. DISKUSSION

In den Jahren 1977 bis einschließlich 1983 war in der Dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München bei 113 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose bullöses Pemphigoid oder Dermatitis herpetiformis eine Hautprobe entnommen und sowohl histologisch als auch immunfluoreszenzoptisch untersucht worden. Die Biopsie war in der Regel aus dem Randbereich frischer Läsionen und vor Therapiebeginn entnommen worden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß bei 56 Patienten ein bullöses Pemphigoid, bei 14 Patienten eine Dermatitis herpetiformis und bei 11 Patienten eine lineäre IgA-Dermatose diagnostiziert wurde.

Bei weiteren 30 Patienten lag ein Ekzem vor und 2 der untersuchten Personen zeigten die histologischen und immunologischen Veränderungen eines Pemphigus herpetiformis.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde retrospektiv die Wertigkeit der histologischen bzw. der immunologischen Befunde bei diesen 113 erfaßten Patienten hinsichtlich der endgültigen Diagnosestellung untersucht.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde überprüft, ob die lineäre IgA-Dermatose anhand der histologischen und immunologischen Befunde von bullösem Pemphigoid einerseits und von Dermatitis herpetiformis andererseits sicher unterschieden werden kann.

1. Histologie von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

Nach Ackerman (1) beruht die histologische Differentialdiagnose von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis auf Kriterien, die in folgender Liste aufgeführt sind:

Dermatitis herpetiformis:

Subepidermale Blase mit reichlich Neutrophilen und unterschiedlicher Anzahl von Eosinophilen.

Gelegentlich akantholytische Zellen im Blaseninhalt.

Keine Spongiose.

Das Profil der epidermalen Reteleisten und dermalen Papillen ober- und unterhalb der Blase ist gewöhnlich nicht erhalten.

Neutrophile Mikroabszesse, bandförmig angeordnete Neutrophile, basophiles Kollagen, Kerntrümmern und Fibrin an den Papillenspitzen und unterhalb und seitlich der Blase.

Geringes Ödem in der papillären Dermis.

Oberflächliches perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten, Histiozyten, Neutrophilen und gelegentlich Eosinophilen.

bullöses Pemphigoid

Subepidermale Blase mit reichlich Eosinophilen und unterschiedlicher Zahl von Neutrophilen.

Keine akantholytischen Zellen im Blaseninhalt.

Oft eosinophile Spongiose an den Blasenrändern.

Das Profil der epidermalen Reteleisten und dermalen Papillen ober- und unterhalb der Blase ist gewöhnlich erhalten.

Keine Neutrophile oder basophiles Kollagen an den Papillenspitzen. Vereinzelt Ansammlung von Eosinophilen unterhalb der Blase in den dermalen Papillen.

Ausgeprägtes Ödem in der papillären Dermis.

Oberflächliches perivaskuläres Infiltrat aus Lymphozyten, Histiozyten, zahlreichen Eosinophilen und gelegentlich Neutrophilen und Plasmazellen.

Bei der histologischen Auswertung unserer Biopsien, die in der Regel aus dem Randbereich frischer Läsionen und vor Therapiebeginn entnommen worden waren, erwiesen sich neben der subepidermalen Blase vor allem die Zusammensetzung (neutrophile oder eosinophile Granulozyten) und die Lokalisation (bandförmig dermal oder in den Papillenspitzen) des entzündlichen Infiltrats als die wichtigsten Merkmale bei der Auswertung.

Von den 56 Patienten mit bullösem Pemphigoid wurde bei 43 (= 76 %) das charakteristische histologische Bild mit subepidermaler Blase zahlreichen eosinophilen Granulozyten in der oberen Dermis und im Blaseninhalt offenkundig; in etwa der Hälfte dieser Fälle zeichnete sich ein gut erhaltenes Profil der Reteleisten und Papillen ober- und unterhalb der Blase ab. Eosinophile Spongiose fand man bei 12 dieser 43 Patienten.

10 Präparate der 56 Patienten mit bullösem Pemphigoid zeigten ein Infiltrat mit nur wenigen Eosinophilen und einigen Lymphozyten und Histiozyten, die vor allem im Bereich der dermalen Gefäße lokalisiert waren. Dieses histologische Bild entsprach dem zellarmen Typ des bullösen Pemphigoids, das nach Ackerman (1) nicht sicher von bestimmten Formen der Porphyria cutanea tarda oder der Epidermolysis bullosa zu unterscheiden ist.

Bei den restlichen 3 Präparaten mit bullösem Pemphigoid konnte in einem Fall keine histologische Unterscheidung zwischen Dermatitis herpetiformis und bullösem Pemphigoid getroffen werden, da gleichzeitig typische Merkmale beider Dermatosen vorhanden waren; in den anderen 2 Fällen war die Ausprägung des entzündlichen Infiltrats auch in den Nachschnitten zu gering

und uncharakteristisch; weiterhin waren in diesen beiden Fällen weder eine subepidermale Blase noch Anzeichen einer subepidermalen Spaltbildung vorhanden.

Dagegen fand man nur bei 7 (= 50 %) der 14 Patienten mit Dermatitis herpetiformis auch das typische histologische Bild mit subepidermaler Blasenbildung, neutrophilen Mikroabszessen und Kerentrümmern im Bereich der dermalen Papillenspitzen.

Bei 2 weiteren Präparaten von Patienten mit Dermatitis herpetiformis wurde ebenfalls ein entzündliches Infiltrat mit überwiegend neutrophilen Granulozyten festgestellt, es zeigte sich aber keine Beziehung dieses entzündlichen Infiltrats, auch nicht in den Nachschnitten, zu den dermalen Papillenspitzen im Sinne von Mikroabszessen.

Bei den restlichen 5 histologischen Präparaten mit Dermatitis herpetiformis konnte in 3 Fällen keine Unterscheidung zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis getroffen werden und in 2 Fällen waren die histopathologischen Veränderungen auch in den Nachschnitten zu gering, um eine Diagnose stellen zu können.

2. Direkte Immunfluoreszenz von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

In 54 (= 96 %) der 56 Fälle von bullösem Pemphigoid konnte die Diagnose durch die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung eindeutig gestellt werden. In der Mehrzahl dieser Fälle konnten lineäre Niederschläge der Immunglobulinklasse IgG allein oder in Verbindung mit Komplementprotein C₃ an der BMZ nachgewiesen werden (47, 83, 107). In 16 Fällen war allerdings nur C₃ allein oder mit C_{1q} vorhanden (2, 52, 107). Lineäre Niederschläge der Immunglobulinklasse IgM an der BMZ traten in 2 Fällen auf (51, 91). Nur in 2 Fällen mit eindeutiger histologischer Diagnose bullöses Pemphigoid war die direkte Immunfluoreszenz negativ. Diese Ergebnisse bestätigten die Aussage von Lever (68), daß die direkte Immunfluoreszenz eine sichere Methode zur Erkennung des bullösen Pemphigoids ist.

Bei Dermatitis herpetiformis war die diagnostische Treffsicherheit der direkten Immunfluoreszenz noch größer als bei bullösem Pemphigoid. Hier konnte in allen 14 Fällen durch den Nachweis granulärer Niederschläge von Immunglobulinen der Klasse IgA mit oder ohne Komplementprotein C₃ in den Papillenspitzen die Diagnose gesichert werden.

Diese vor allem bei Dermatitis herpetiformis feststellbaren Unterschiede in der Treffsicherheit von Histologie und direkter Immunfluoreszenz kann damit erklärt werden, daß die histologischen Veränderungen in weit größerem Maß als die Immunphänomene von der richtigen Entnahmestelle der Biopsie und vom Entwicklungsstadium der Effloreszenzen - insbesondere der Blasen - abhängig sind. Möglicherweise werden die histologischen Veränderungen durch die in Einzelfällen bereits zum Zeitpunkt der Entnahme der Biopsien angesetzten entzündungshemmenden Therapie (Kortikosteroide oder DADPS) stärker be-

einflußt als die Immunglobulinablagerungen an der Basalmembranzone und an den Papillenspitzen. Nicht zuletzt dürfte auch die Subjektivität des Begutachters bei der Auswertung der histologischen Präparate größer sein als bei der Auswertung der Immunfluoreszenzphänomene.

Von den 30 Fällen die in der histologischen Untersuchung ein Ekzem-typisches Bild ergaben, zeigten 18 in der direkten Immunfluoreszenz Veränderungen im Sinne einer Vaskulitis mit perivaskulären Immunpräzipitaten, während 12 Fälle negativ waren. Die 2 Fälle, mit der histologischen Diagnose Pemphigus herpetiformis wurden durch die Immunfluoreszenz bestätigt, da sie die typischen interzellulären IgG-Präzipitate in der Epidermis aufwiesen.

3. Indirekte Immunfluoreszenz von bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis

Der Nachweis von zirkulierenden Serum-Antikörpern mittels der IIF spielte keine entscheidende Rolle für die Differentialdiagnose zwischen bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis bzw. für die Bestätigung histologisch eindeutiger Fälle. Dennoch konnten durch die IIF 5 der 21 histologisch nicht sicher als bullöses Pemphigoid einzuordnenden Fälle durch den Nachweis zirkulierender IgG-BMZ-Antikörper als bullöses Pemphigoid gesichert werden.

Von den 56 Fällen mit bullösem Pemphigoid hatten 35 (= 62 %) bei Diagnosestellung zirkulierende BMZ-IgG-Antikörper. Damit lagen wir etwas niedriger als dies von anderen Autoren (2, 5, 83, 106) mit etwa 70 % der Fälle von bullösem Pemphigoid beschrieben wird. Bei einer nochmaligen Nachuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt wäre aber auch sicherlich die Anzahl unserer positiven Antikörpertiter höher gewesen. Jordon

et al (48) bemerkt, daß Patienten im aktiven Schub der Krankheit bullöses Pemphigoid häufig keine zirkulierenden Antikörper besitzen.

Zirkulierende Antikörper von Typ IgA, die gegen BMZ oder gegen Retikulinfasern gerichtet waren konnten in keinem unserer Fälle von Dermatitis herpetiformis nachgewiesen werden. Diese IgA-Antikörper zu erfassen ist offensichtlich nicht einfach, wie die Literatur zeigt (53, 100, 110). Vom Nachweis solch zirkulierender IgA-Antikörper wurde bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis berichtet, nachdem frische nicht befallene Haut als Substrat benützt wurde (119).

Es scheint, daß Serumantikörper vom Typ IgA, die gegen die BMZ oder Retikulinfasern oder vielleicht anderen Strukturen in Korium und Epidermis gerichtet sind, bei Dermatitis herpetiformis nur von wenigen Patienten in genügend hohen Titern gebildet werden, um von den gebräuchlichen Immunfluoreszenzmethoden erfaßt zu werden.

4. Lineäre IgA-Dermatose

In einer 1984 von Steven et al veröffentlichten Studie (104) werden quantitative Methoden angegeben, durch die nach Angabe der Autoren die meisten der Fälle von LAD von denen der Dermatitis herpetiformis histologisch unterschieden werden können. Untersucht wurden 8 Patienten mit Dermatitis herpetiformis und 6 Patienten mit LAD. Insgesamt waren 16 Biopsien entnommen worden.

Bei dieser Untersuchungsmethode wird davon ausgegangen, daß die Anzahl der neutrophilen Mikroabszesse in den dermalen

Papillen über eine bestimmte Strecke entlang der Basalmembranzone bei Dermatitis herpetiformis größer ist als bei LAD.

Ferner gehen die Autoren davon aus, daß die Anzahl der Retezapfen des Stratum papillare, die im Spitzenbereich basale Vakuolen mit Neutrophilen aufweisen, bei LAD über eine bestimmte Strecke entlang der Basalmembranzone größer ist als bei Dermatitis herpetiformis.

Verknüpft man diese beiden Meßgrößen miteinander, so ergibt sich nach Angaben der Autoren mit hoher Treffsicherheit die richtige Diagnose für LAD und Dermatitis herpetiformis. In keinem Fall beobachteten Stevens et al (104) zellreiches oder zellarmes Infiltrat von Lymphozyten und Eosinophilen, so daß sie bei ihren Präparaten bullöses Pemphigoid ausschlossen.

Nach Jablonska (41, 43) kann es dagegen in derselben Biopsie von Patienten mit LAD an einigen Stellen histologische Merkmale von Dermatitis herpetiformis und an anderen von bullösem Pemphigoid geben.

Auch Blenkinsopp et al (11), der 34 Fälle von lineärer IgA-Dermatose histologisch untersucht hatte, wies in mehreren Biopsien eosinophiles Infiltrat sowohl bandförmig dermal als auch innerhalb und unterhalb der Blase nach.

Wieder andere Autoren, welche die lineäre IgA-Dermatose im Zusammenhang mit bullösem Pemphigoid sahen, bezeichneten dieses Krankheitsbild sogar als polymorphic pemphigoid (38) bzw. als IgA bullous pemphigoid (95).

Unsere 11 Fälle mit lineären IgA-Ablagerungen in der Immunfluoreszenz ließen sich histologisch in 3 Gruppen einteilen.

- I. 3 der 11 Patienten zeigten histologisch das typische Bild eines bullösen Pemphigoids. Bei 2 dieser Patienten zeigte die direkte Immunfluoreszenz außer den lineären Niederschlägen von IgA auch IgM und/oder IgG entlang der Basalmembranzone. Bei einem Patienten mit lineären Niederschlägen von IgA, IgG und IgM konnten im Serum zirkulierende Antikörper der IgG-Klasse gegen Basalmembranantigene nachgewiesen werden.
- II. Bei 3 Patienten mit lineären IgA-Ablagerungen an der Basalmembranzone bestand histologisch das Bild einer Dermatitis herpetiformis. Hier zeigte die direkte Immunfluoreszenz allerdings nur IgA und C₃.
- III. Bei 5 der 11 Patienten mit lineärer IgA-Dermatose konnte man in der Histologie das auch von Jablonska (41, 43) und anderen Autoren (23, 26, 42) beschriebene Mischbild zwischen Dermatitis herpetiformis und bullösem Pemphigoid beobachten. In der direkten Immunfluoreszenz dieser Patienten wurde ebenfalls nur IgA mit oder ohne Komplement C₃ nachgewiesen.

Eine weitere Möglichkeit die lineäre IgA-Dermatose zu differenzieren besteht in der immunelektronenmikroskopischen Untersuchung wie sie erstmals von Seah und Frey (98), später dann von Yaoita et al (61, 117, 118)), Pehamberger et al (80, 81), Yamasaki et al (116), Dabrowski et al (24) und Meurer et al (76) durchgeführt worden war. Mit dieser Methode können ultrastrukturell zwei Formen der lineären IgA-Dermatose unterschieden werden:

1. Ein dermaler Typ (76, 80, 81, 98, 116, 118), bei dem die IgA-nachweisenden Präzipitate unterhalb der Basallamina gebunden sind. Nur vereinzelt sind peroxidase-positive Granula auch oberhalb der Basallamina sichtbar.
2. Ein Lamina-lucida-Typ (24, 61, 76, 117, 118), bei dem die IgA-Präzipitate oberhalb der Basallamina in der Lamina lucida, die ultrastrukturell die Basallamina von der eigentlichen Zytoplasmamembran der Basalzellen trennt, liegen.

Von unseren 11 Patienten waren mit Hilfe der Immunelektronenmikroskopie 7 ultrastrukturell untersucht worden. Tabelle 8 zeigt, daß 4 der 7 untersuchten Patienten zum Lamina-lucida-Typ und 3 zum dermalen Typ gehörten.

Beim dermalen Typ der lineären IgA-Dermatose fällt auf, daß hier die IgA-nachweisenden Präzipitate als Granula in bandförmiger Anordnung an die obersten Kollagenfasern gebunden sind.

Dieses elektronenmikroskopische Bild erinnert sehr an das bei klassischer Dermatitis herpetiformis, bei dem die IgA-nachweisenden Aggregate nur in den Papillen zu finden sind. Es ist denkbar, daß es sich bei dem sogenannten dermalen Typ um eine besondere Form der Dermatitis herpetiformis handelt, bei der quantitativ mehr IgA in der obersten Dermis gebunden wird, so daß sich IgA nicht nur im Bereich der Papillenspitzen sondern auch im Bereich der Junktionszone nachweisen läßt.

Die granulären wahrscheinlich an Kollagenfasern gebundenen IgA-Aggregate können so dicht liegen, daß sie im Fluoreszenzmikroskop bei Standardvergrößerung als fluoreszierendes Band imponieren.

Dafür daß der dermale Typ der LAD mit Dermatitis herpetiformis identisch ist, sprechen auch unsere Befunde, daß 2 dieser LAD-Fälle histologisch Duhring-typisch waren (Patienten W.W./A.W.) und daß bei einem dieser Patienten (A.W.) noch dazu eine klinisch ausgeprägte glutenintensive Enteropathie zum Vorschein kam.

Beim Lamina-lucida-Typ fällt dagegen auf, daß hier die IgA-Präzipitate innerhalb der Basalmembranzone ultrastrukturell ein fast kontinuierliches peroxidase-positives Band ergeben. Nur bei stärkster Vergrößerung sieht man kleine Lücken zwischen den Niederschlägen. Dieses Bild ist nicht von dem ultrastrukturellen Befund bei bullösem Pemphigoid zu unterscheiden.

Von den 4 Patienten mit Lamina-lucida-Typ kann bei 2 Patienten, die ihre Krankheit erst im 70. Lebensjahr entwickelten, ein atypisches bullöses Pemphigoid nicht ausgeschlossen werden. Für diese Hypothese spricht auch, daß einer dieser Patienten klinisch das Bild eines bullösen Pemphigoids (Patient K.K.), die andere Patientin das eines großblasigen Duhrings zeigte (Patientin K.S.).

Auch histologisch war bei der Patientin K.K. ein bullöses Pemphigoid diagnostiziert worden. Das histologische Präparat der Patientin K.S. zeigte ein Mischbild. Von der Patientin K.K. lagen keine Verlaufsbeobachtungen vor, da sie wegen eines abdominalen Typhus verlegt werden mußte. Bei der anderen Patientin K.S. führte nur eine kombinierte Therapie mit DADPS und Kortikosteroiden in niedriger Dosierung zur Abheilung der bullösen Dermatose.

Die anderen beiden Patienten (J.E. und R.B.) mit Lamina-lucida-Typ sind derzeit schwierig zu klassifizieren:

Es handelt sich in beiden Fällen um junge Männer, die beide kleine herpetiforme intensiv juckende Bläschen an den Streckseiten der Extremitäten und am Kopf entwickelten. Bei einem der Patienten (J.E.) war die bullöse Dermatose eindeutig Jod-provozierbar. Bei keinem der beiden Patienten bestand eine Enteropathie. In der Histologie zeigten beide ein Mischbild mit vielen Eosinophilen wie bei bullösem Pemphigoid und im selben Präparat gleichzeitig mehrere Mikroabszesse wie bei Dermatitis herpetiformis. Der eine Patient (J.E.) sprach gut auf eine Monotherapie mit DADPS an, während der andere Patient (R.B.) mit stärker ausgeprägten Hauterscheinungen noch zusätzlich Kortikosteroide bis zur Abheilung erhielt. Beide Patienten stehen seit zwei Jahren unter einer Erhaltungstherapie von 50 mg DADPS täglich. Nach Absetzen dieser sehr niedrigen Erhaltungsdosis traten bei beiden Patienten - meist im Bereich früher abgeheilte Veränderungen - erneut juckende Bläschen auf.

Aufgrund des klinischen Bildes, der Histologie und des therapeutischen Ansprechens gehört wahrscheinlich auch die 17-jährige Patientin A.P. (eine elektronenmikroskopische Untersuchung war hier nicht durchgeführt worden) zu dieser besonderen Gruppe von jugendlichen LAD-Patienten mit Lamina-lucida-Typ.

Es kann diskutiert werden, daß diese jugendlichen Patienten die Erwachsenen-Form der chronisch bullösen Dermatose der Kinder besitzen. Von Weber und Meigel (105) wird hervorgehoben, daß auch die chronisch bullöse Dermatose der Kindheit histopathologische Züge sowohl zu Dermatitis herpetiformis als auch zum bullösem Pemphigoid aufweist. Auch von Jablonska et al (41) wird betont, daß die chronisch bullöse Dermatose bei Kindern, die gleichen histologischen Merkmale wie die lineäre IgA-Dermatose bei Erwachsenen hat.

Dieser Übergang von der kindlichen Form in die Erwachsenen-Form ist vor allem für die 4 Fälle denkbar, bei denen die bullöse Dermatose, die immunfluoreszenzoptisch mit lineären IgA-Ablagerungen identifiziert werden konnte und histologisch ein Mischbild zeigte, im Alter von 20 Jahren auftrat. Dagegen ist es unwahrscheinlich, daß die Fälle, bei denen die bullöse Dermatose erst im Alter von 70 Jahren auftrat, eine "Spätmanifestation" der chronisch bullösen Dermatose der Kindheit darstellt. Wahrscheinlich handelt es sich hier um ein atypisches bullöses Pemphigoid mit lineären IgA-Ablagerungen, die histologisch entweder ein Mischbild oder ein bullöses Pemphigoid darstellten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Krankheitsbild der lineären IgA-Dermatose, das im Grunde nur durch einen einzigen Befund, nämlich durch den Nachweis von lineären IgA-Ablagerungen an der Basalmembranzzone mittels der immunfluoreszenzoptischen Methode definiert ist, in 3 Gruppen unterteilt werden kann:

I. Atypisches bullöses Pemphigoid

Klinik: Ältere Patienten mit großblasigen ausgedehnten Veränderungen.

Histologie: Bullöses Pemphigoid oder Mischbild (Dermatitis herpetiformis und bullöses Pemphigoid).

Immun-
fluoreszenz: Neben den lineären IgA-Ablagerungen an der BMZ meist noch IgG oder IgM (mit oder ohne C₃).

Elmi: Lamina lucida-Typ.

Therapie: Ansprechen auf Kortison und DADPS.

II. Atypische Dermatitis herpetiformis

Klinik: Jüngere Patienten, mit Duhring vereinbare juckende polymorphe Hauterscheinungen, gelegentlich Assoziation mit einer glutensensitiven Enteropathie.

Histologie: Dermatitis herpetiformis.

Immun-

fluoreszenz: Ausschließlich lineäre IgA-Ablagerungen (mit oder ohne C₃).

Elmi: Dermaler Typ.

Therapie: DADPS und/oder glutenfreie Diät.

III. Lineäre IgA-Dermatose im engeren Sinn

Klinik: Junge Patienten, Hauterscheinungen mehr Dermatitis-herpetiformis-ähnlich, aber keine Darmbeteiligung.

Histologie: Mischbild (Dermatitis herpetiformis und bullöses Pemphigoid).

Immun-

fluoreszenz: Ausschließlich lineäre IgA-Ablagerungen (mit oder ohne C₃).

Elmi: Lamina lucida-Typ.

Therapie: DADPS, eventuell mit Kortikosteroiden in niedriger Dosierung.

Elmi = Elektronenmikroskopie

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob sich das Antigen, das bei den LAD-Patienten im engeren Sinn mit dem IgA-Antikörper reagiert, von dem bullösen-Pemphigoid-Antigen, das in der Lamina lucida lokalisiert ist und mit dem IgG-Antikörper reagiert, unterscheidet oder mit ihm identisch ist. Es ist denkbar, daß die immunologisch ausgelösten entzündlichen Veränderungen weniger von der Lokalisation der Antigen-Antikörper-Reaktion als von der Immunglobulinklasse des Antikörpers bestimmt werden.

Zum Beispiel weiß man, daß Antigen-gebundene IgA-Antikörper das Komplementsystem über den alternativen Weg, die IgG-Antikörper dagegen über den klassischen Weg aktivieren. Dieser unterschiedliche Pathomechanismus erklärt möglicherweise, daß lineäre IgA-Ablagerungen, die dermal oder in der Lamina lucida liegen, zu ähnlichen klinischen Erscheinungen führen, obwohl das korrespondierende Antigen in der Haut verschieden ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die klinischen, histologischen und immunfluoreszenzoptischen Befunde von 56 Patienten mit bullösem Pemphigoid, 14 Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring und 11 Patienten mit lineärer IgA-Dermatose ausgewertet, die zwischen 1976 und 1982 in der Dermatologischen Universitätsklinik München behandelt wurden.

Wertigkeit histologischer und immunhistologischer Befunde bei Patienten mit bullösem Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis:

Es konnte gezeigt werden, daß 54 der 56 Fälle mit bullösem Pemphigoid (96 %) allein durch die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung, dagegen nur 43 der 56 Fälle (76 %) allein aufgrund des histologischen Befundes eindeutig diagnostiziert werden konnten. Nur in 2 der 56 Fälle mit bullösem Pemphigoid (3,5 %) stimmten Immunfluoreszenz und Histologiebefund nicht überein.

Alle 14 Fälle mit Dermatitis herpetiformis Duhring zeigten in der direkten Immunfluoreszenz-Untersuchung die diagnostisch wegweisenden papillären IgA-Ablagerungen; das für Dermatitis herpetiformis Duhring charakteristische histologische Bild bestand jedoch nur bei 7 der 14 Patienten (50 %).

Dieser Vergleich zeigt, daß die Diagnose bullöses Pemphigoid oder Dermatitis herpetiformis nur zuverlässig gestellt werden kann, wenn sowohl eine histologische wie immunfluoreszenzoptische Untersuchung durchgeführt wird.

Histologische Kriterien der lineären IgA-Dermatose:

Der histologische Befund von 3 Patienten mit lineärer IgA-Dermatose war gut vereinbar mit bullösem Pemphigoid, von weiteren 3 Patienten gut vereinbar mit Dermatitis herpetiformis. 5 Patienten mit lineärer IgA-Dermatose zeigten dagegen histologisch ein Mischbild mit subepidermaler Spaltbildung, dermalem bandförmigen Infiltrat aus Neutrophilen und Eosinophilen und Mikrovesikulation an der dermo-epidermalen Grenzzone. Die Histologie dieser 5 Patienten konnte weder einem bullösem Pemphigoid noch der Dermatitis herpetiformis zugeordnet werden. Sowohl klinisch wie histologisch kann die lineäre IgA-Dermatose daher eine Mischform bzw. ein Überlappungssyndrom zwischen Dermatitis herpetiformis und bullösem Pemphigoid darstellen.

Nosologie der lineären IgA-Dermatose:

Eine endgültige Einteilung und Zuordnung der lineären IgA-Dermatose ist wahrscheinlich nur unter Einschluß der immun-elektronenmikroskopischen Befunde möglich. 7 der 11 hier vorgestellten Patienten mit LAD konnten immunelektronenmikroskopisch untersucht werden; bei 3 Patienten waren die IgA-Präzipitate subepidermal (dermaler Typ) und bei 4 Patienten innerhalb der Basalmembranzzone (Lamina-lucida-Typ) nachweisbar.

Die Zuordnung dieser Befunde zu den klinischen und histologischen Daten läßt erkennen, daß lineäre Ablagerungen von IgA bei 3 unterschiedlichen Krankheitsbildern vorkommen können:

1. Bei atypischem bullösen Pemphigoid (Lamina lucida-Typ), bei dem neben IgA meist auch IgM oder IgG entlang der Basalmembranzzone nachweisbar ist.
2. Bei atypischer Dermatitis herpetiformis (dermaler Typ), die oft granulär lineäre IgA-Ablagerungen und gelegentlich eine Assoziation mit Zöliakie zeigt.
3. Bei der eigentlichen lineären IgA-Dermatose (Lamina lucida-Typ), die vor allem bei jugendlichen Patienten auftritt und die als adulte Form der chronisch bullösen Dermatose der Kindheit aufgefaßt werden kann.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackerman AB (1978)
Histological diagnosis of inflammatory skin diseases.
Lea & Febiger Co.:590-591
2. Ahmed AR, Maize J, Provost TT (1977)
Bullous pemphigoid: clinical and immunologic follow
up after successful therapy.
Arch Dermatol 113:1043-1046
3. Alexander JO (1955)
Dapsone in the treatment of dermatitis herpetiformis.
Lancet 1:1201-1202
4. Alexander JO (1965)
The treatment of dermatitis herpetiformis.
Dermatology Digest 4:39
5. Alexander JO (1975)
Dermatitis herpetiformis. In Rock A (ed):
Major problems in dermatology, vol. 4.
Saunders, London-Philadelphia
6. Bean SF, Jordon RE, Winkelmann RK, Good RA (1971)
Chronic nonhereditary blistering disease in children.
Immunofluorescent studies.
Amer J Dis Child 122:137-140
7. Bean SF, Furey NL, Chorzelski TP, Jablonska S (1979)
Childhood from linear IgA bullous dermatosis.
In: Immunopathology of the Skin (Beutner EH,
Chorzelski TP, Bean SF eds.), pp. 320-326
Wiley, New York

8. Bellone AG, Caputo ER (1966)
Aspetti ultrastrutturali della dermatite
erpetiforme di Duhring.
G Ital Derm 107:173-190
9. Beutner EH, Jordon RE (1964)
Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus
vulgaris patients by indirect immunfluorescent staining.
Proc Soc Exp Biol Med 117:505-510
10. Beutner EH, Lever EW, Witebsky E et al. (1965)
Autoantibodies in pemphigus vulgaris.
Response to an intercellular substance of epidermis.
JAMA 192:682-688
11. Blenkinsopp WK, Fry L, Haffenden GP, Leonard JN (1983)
Histology of linear IgA disease, dermatitis herpetiformis
and bullous pemphigoid.
Am J Dermatopathology Vol. 5, 6
12. Braun-Falco O, Rupec M (1967)
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Dynamik
der Blasenbildung bei bullösem Pemphigoid.
Arch Klin Exp Dermatol 230:1-12
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH (1984)
Dermatologie und Venerologie. 3. Auflage
Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo
14. Chorzelski TP, Jablonska S, Blaszczyk M, Jarzabek M (1968)
Autoantibodies in pemphigoid.
Dermatologica (Basel) 136:325-334

15. Chorzelski TP, Beutner EH, Jablonska S, Blaszczyk C, Triftshauser C (1971)
Immunofluorescence studies in the diagnosis of dermatitis herpetiformis and its differentiation from bullous pemphigoid.
J Invest Derm 56:373-380
16. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, Maciejowska E, Jarzabek-Chorzelski M (1975)
Juvenile dermatitis herpetiformis versus "benigne chronic bullous dermatosis of childhood".
Are these immunologic diseases?
J Invest Derm 65:447-450
17. Chorzelski TP, Jablonska S (1979)
IgA linear dermatosis of childhood (chronic bullous disease of childhood).
Br J Dermatol 101:535-542
18. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, Bean SF, Furey NL (1979)
Linear IgA bullous Dermatitis. In: Beutner EH, Chorzelski TP, Bean SF (eds) Immunopathology of the skin. Wiley & Sons, New York, pp 315-323
19. Chorzelski J, Jablonska S (1981)
IgA lineäre Dermatoze.
Hautarzt 32:546-547
20. Christophers E, Braun-Falco O, Chorzelski T (1967)
Über das Verhalten von Autoantikörpern bei bullösem Pemphigoid.
Hautarzt 18:212-216

21. Connor BL, Marks R, Wilson Jones E (1972)
Dermatitis herpetiformis: histologic discriminants.
Trans St. John's Hosp Dermatol Soc 58:191-198
22. Cormane RH (1967)
Immunfluorescent studies of the skin in lupus
erythematosus and other diseases.
Path Europ 2:170-180
23. Dabrowski J, Jablonska S, Chorzelski TB,
Jarzabek-Chorzelski M, Machejewski W (1977)
Electron microscopic studies in dermatitis herpetiformis
in relation to the pattern of immune deposits in the skin.
Arch Dermatol Res 259:213-224
24. Dabrowski J, Chorzelski TB, Jablonska S,
Krainska T, Jarzabek-Chorzelska M (1978)
The ultrastructural localization of IgA in skin of a
patient with mixed form of dermatitis herpetiformis
and bullous pemphigoid.
J Invest Dermatol 70:76-79
25. Dabrowski J, Chorzelski T, Jablonska S et al. (1979)
Immunoelectron microscopic studies in
IgA linear dermatosis.
Arch Dermatol Res 265:289-298
26. Dahle JS, Thora S, Daae LNW, Wereide K (1979)
Mixed bullous disease with labile erythrocyte
sedimentation rate.
Acta Derm Venerol 59:531-533

27. Eng AN, Moncada B (1974)
Bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis.
Histopathological differentiation of bullous
pemphigoid and dermatitis herpetiformis.
Arch Dermatol 110:51-57
28. Esterly NB, Furey NL, Kirschner BS et al (1977)
Chronic bullous dermatosis of childhood.
Arch Dermatol 113:42-46
29. Everall JR, Reed A (1953)
A preliminary electron microscope study of
dermatitis herpetiformis and pemphigus vulgaris.
Br J Dermatol 65:432-436
30. Faber WR, Van Jost T (1973)
Juvenile pemphigoid.
Br J Dermatol 89:519-522
31. Fraser NG, Murray D, Alexander JO (1967)
Structure and function of the small intestine in
dermatitis herpetiformis.
Br J Dermatol 79:509 518
32. Fry L, Keir P, McMinn RMH, Cowan JD,
Hoffbrand AV (1967)
Small intestinal structure and function and
hematological changes in dermatitis herpetiformis.
Lancet II:729-734
33. Fry L, Seah PP (1974)
Dermatitis herpetiformis: an evaluation of
diagnostic criteria.
Br J Dermatol 90:137-146

34. Fry L, Seah PP (1974)
Dermatitis herpetiformis. In: Immunological aspects
of skin disease (Fry L, Seah PP eds)., pp 22
Lancaster
35. Harrist TJ, Mihm MC (1979)
Cutaneous immunopathology, 10, 6, pp 625
36. Holubar K, Doralt M, Eggerth G (1971)
Immunfluorescence patterns in dermatitis herpetiformis.
Investigation on skin and intestinal mucosa.
Br J Dermatol 85:505-510
37. Holubar K, Stingl G, Albin B (1976)
Praxis und Methodologie der definierten
Immunfluoreszenztechnik.
Hautarzt 27:78-89
38. Honeyman JF, Honeyman AR, De la Para MA,
Pinto A, Eguiguren GJ (1979)
Polymorphic pemphigoid.
Arch Dermatol 115:423-427
39. Jablonska S (1970)
Immunopathology of bullous diseases.
Ann Clin Res 2:7-12
40. Jablonska S, Chorzelski TB (1973)
Transitional forms between dermatitis herpetiformis
and bullous pemphigoid.
Br J Dermatol 89:11

41. Jablonska S, Chorzelski TP, Blaszczyk M (1975)
Überlappungssyndrome bei bullösen Dermatosen.
In: Braun-Falco, Wolff HH (Hrsg) Fortschritte
der praktischen Dermatologie und Venerologie,
Bd. 9: 95-106
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
42. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH,
Maciejowska E, Rzeska G (1976)
Dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid.
Intermediate and mixed forms.
Arch Dermatol 112:45-48
43. Jablonska S, Chorzelski T (1979)
Dermatose à IgA linéaire.
Ann Dermatol Venereol 106:651-655
44. Jablonska S, Chorzelski T (1981)
When and how to use sulfones in bullous diseases.
Int J Dermatol 20:103-105
45. Jakubowicz K, Dabrowski J, Maciejewski W (1970)
Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei bullösem
Pemphigoid und Dermatitis herpetiformis Duhring.
Arch Klin Exp Derm 238:272-284
46. Jakubowicz K, Dabrowski J, Maciejewski W (1971)
Depositon of fibrin-like material in early lesions
of dermatitis herpetiformis.
Ann Clin Res 3:34-38
47. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E,
Blumental G, Hale WL, Lever WF (1967)
Basement zone antibodies in bullous pemphigoid.
J Amer Med Ass 200:751-756

48. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E,
Blumental G, Hale WL, Lever WF (1967)
Basement zone antibodies in bullous pemphigoid.
J Amer Med Ass 200:751-756
49. Jordon RE, Ihrig JJ, Perry HO (1969)
Childhood pemphigus vulgaris.
Arch Dermatol 99:176-179
50. Jordon RE, Bean SF, Trifthauser CT,
Winkelman RK (1970)
Childhood bullous dermatitis herpetiformis.
Arch Dermatol 101:629-634
51. Jordon RE, Triftshauser CT, Schroeter AL (1971)
Direct immunofluorescent studies of pemphigus
and bullous pemphigoid.
Arch Dermatol 103:486-491
52. Jordon RE (1975)
Complement activation in bullous skin diseases.
J Invest Dermatol 65:162-169
53. Katz SI, Falchik ZM, Dahl MV,
Rogentine GM, Strober W (1972)
HL-A8. A genetic link between dermatitis herpetiformis
and glutensensitive enteropathy.
J Clin Invest 51:2977-2980
54. Katz SI, Hertz KC, Rogentine GN, Strober W (1977)
HLA-B8 and dermatitis herpetiformis in patients
with IgA deposits in skin.
Arch Dermatol 113:155-156

55. Katz SI, Strober W (1978)
The pathogenesis of dermatitis herpetiformis.
J Invest Dermatol 70:63
56. Katz SI (1980)
Dermatitis herpetiformis - the skin and the gut.
Ann Int Med 93:857
57. Kint A, Geerts ML, De Brauwere D (1976)
Diagnostic criteria in dermatitis herpetiformis.
Dermatologica 153:266-271
58. Kresbach H, Hartwagner A (1968)
Zur Differentialdiagnose zwischen Dermatitis
herpetiformis Duhring und bullösem Pemphigoid.
Z Haut-u Geschl-Kr 43:165-176
59. Kruizinga EE, Hamminga H (1958)
Treatment of dermatitis herpetiformis with
diaminodiphenylsulphone (DSS).
Dermatologica 106:368-394
60. Lancaster-Smith M, Kumar P, Clark ML,
Marks R, Johnson GD (1975)
Antireticulin antibodies in dermatitis herpetiformis
and coeliac disease.
Br J Dermatol 92:37-42
61. Lawley IJ, Strober W, Yaoita J, Katz SI (1980)
Small intestinal biopsies and HLA types in dermatitis
herpetiformis patients with granular and linear IgA
skin deposits.
J Invest Dermatol 74:9-12

62. Leonard JN, Haffenden GP, Ring NP, McMinin RMH, Sidgwick A, Mowbray JF, Unsworth DJ, Holborow EJ, Blenkinsopp WK, Swain AF, Fry L (1982)
Linear IgA disease in adults.
Br J Dermatol 107:301-316
63. Lever WF (1951)
Pemphigus: a histopathologic study.
Arch Dermatol 64:727-753
64. Lever WF (1953)
Pemphigus.
Medicine (Baltimore) 32:1-123
65. Lever WF (1957)
Bullous dermatoses. Acta Dermatovenerologica.
Proceedings of 11th International Congress of
Dermatology, Stockholm.
Vol. 3:293-294
66. Lever WF (1979)
Pemphigus and pemphigoid: a review of the advances
made since 1964.
J Am Acad Dermatol 1:2-31
67. Lever WF (1965)
Pemphigus and pemphigoid. Springfield III.
Charles C Thomas Publications, pp 85-99
68. Lever WF, Schaumburg-Lever G (1983)
Histopathology of the skin, ed. 6.
J B Lippincott Co., Philadelphia, pp 113-115

69. Ljunghall K, Scheynius A, Forsum U (1979)
Circulating reticulin autoantibodies of IgA class
in dermatitis herpetiformis.
Br J Dermatol 100:172-176
70. McGuire J, Nordlund J (1973)
Bullous disease of childhood.
Arch Dermatol 108:284-285
71. MacVicar DN, Graham JH, Burgoon CF (1963)
Dermatitis herpetiformis, erythema multiforme and
bullous pemphigoid: a comparative histopathological
and histochemical study.
J Invest Dermatol 41:285-299
72. Maize J, Provost T (1983)
Value of immunofluorescent techniques in studies of
bullous disease.
Am J Derm Pathol Vol 5:1
73. Marks J, Shuster S, Watson AJ (1966)
Small bowel changes in dermatitis herpetiformis.
Lancet II:1280-1282
74. Marks R, Whittle MW, Beard RJ,
Robertson WB, Gold SC (1968)
Small bowel abnormalities in dermatitis herpetiformis.
Br Med J 1:552-555
75. Masutani M, Ogawa H, Taneda A, Shoiij M,
Miyazaki H (1978)
Ultrastructural localization of immunoglobulins in
the dermo-epidermal junction of patients with bullous
pemphigoid.
J Dermatol (Tokyo) 5:107-112

76. Meurer M, Schmoeckel C, Braun-Falco O (1984)
Dermatitis herpetiformis Duhring mit lineären
Ablagerungen von IgA: (Lineäre IgA-Dermatose).
Hautarzt 147:
77. Mobacken H, Kastrup W, Ljunghall H, Löfberg H,
Nilsson LA, Svensson A, Thernlund U (1983)
Linear IgA dermatosis: a study of ten adult patients.
Acta Derm Venerol 63:123-128
78. Mohammed I, Holborow EJ, Fry L, Thompson BR,
Hoffbrand AV, Stewart JS (1976)
Multiple immune complexes and hypocomplementaemia in
dermatitis herpetiformis and coeliac disease.
Lancet II:487-490
79. Mowbry JF, Holborow EJ,
Hoffbrand AV, Seah PP, Fry L (1973)
Circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis.
Lancet I:400-401
80. Pehamberger J, Konrad K, Holubar K (1977)
Circulating IgA antibasement membrane in linear
dermatitis herpetiformis (Duhring).
J Invest Dermatol 69:490-493
81. Pehamberger H, Konrad K, Stingl G, Holubar K (1977)
Immunoelectron microscopy of linear dermatitis
herpetiformis: report of case.
Acta Derm Venerol 57:462-465
82. Person JR, Rogers RS III, Perry HO (1976)
Localized pemphigoid.
Br J Dermatol 95:531-533

83. Person JR, Rogers RS III (1977)
Bullous and cicatricial pemphigoid.
Clinical, histopathologic, and immunopathologic correlations.
Mayo Clin Proc 52:54-56

84. Person JR, Rogers RS (1977)
Bullous pemphigoid responding to sulphapyridine and the sulphones.
Arch Dermatol 113:610

85. Pierard J, Dupont A, Fontaine A (1957)
Les critères du diagnostic histopathologique de la dermatite herpétiforme de Duhring et de l'erythème polymorphe.
Arch Bel Derm 13:370-399

86. Piérard J, Whimster I (1961)
The histological diagnosis of dermatitis herpetiformis, bullous pemphigoid and erythema multiforme.
Br J Dermatol 73:253-266

87. Piérard J (1963)
De l'aspect histologique des plaques érythémateuses de la dermatite herpétiforme de Duhring.
Ann Derm Syph 90:121-133

88. Piérard J, Kint A (1968)
Dermatite herpétiforme et pemphigoïde bulleuse.
Etude comparative au microscope électronique du mécanisme de formation de la bulle.
Ann Derm Syph (Paris) 95:391-404

89. Piérard J, Kint A, Geerts ML (1971)
La forme pemphigoïde de la maladie de Duhring.
Bull Soc Franc Derm Syph 78:329-368

90. Prakken JR, Woerdemann MJ (1955)
"Pemphigoid" (para-pemphigus): its relationship to
other bullous dermatoses.
Br J Dermatol 67:92-97

91. Provost TT, Tomasi TB (1974)
Immunopathology of bullous pemphigoid. Basement membrane
deposition of IgE, alternate pathway components and fibrin.
Clin Exp Immunol 18:193-200

92. Prystowsky MS, Gilliam JN (1976)
Benign chronic bullous dermatosis of childhood.
Arch Dermatol 112:837-838

93. Rook A, Waddington E (1953)
Pemphigus and pemphigoid.
Br J Dermatol 65:425-431

94. Rupec M, Kint A, Braun-Falco O (1963)
Zur Frage der Histopathologie der peribullösen
Veränderungen bei Dermatitis herpetiformis Duhring
und ihrer Differentialdiagnose.
Z Haut- u. Geschl.-Kr. 34:121-133

95. Russel-Jones R, Goolamali SK (1980)
IgA bullous pemphigoid: a distinct blistering disorder.
Br J Dermatol 102:719

96. Sams WM, Jordon RE (1971)
Correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titre
with activity of disease.
Br J Dermatol 84:7-13

97. Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow EJ (1971)
Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and
adult coeliac disease.
Lancet I:834-836
98. Seah PP, Fry L, Stewart JS, Chapman BL,
Hoffbrand AV, Holborow EJ (1972)
Immunoglobulins in the skin dermatitis herpetiformis and
coeliac disease.
Lancet I:611-614
99. Seah PP, Fry L, Holborow EJ, Rossiter MA,
Dow WF, Magalhães AF, Hoffbrand AV (1973)
Antireticulin antibody: incidence and diagnostic
significance.
Gut 14:311-315
100. Seah PP, Fry L (1975)
Immunoglobulins in the skin in dermatitis herpetiformis
and their relevance in diagnosis.
Br J Dermatol 92:157
101. Schaumburg-Lever G, Orfanos CE, Lever WF (1972)
Electron microscopic study of bullous pemphigoid.
Arch Dermatol 106:662-667
102. Shuster S, Watson AJ, Marks J (1968)
Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis.
Lancet II:1101-1106
103. Sparrow GP, Moynahan EJ (1976)
Localized pemphigoid.
Br J Dermatol 95:26-28

104. Smith SB, Harrist TJ, Murphy GF, Halperin AJ,
Fine JD, Mihm MC JR (1982)
Histologic features of linear IgA bullous dermatosis
and dermatitis herpetiformis.
Arch Dermatol 118:
105. Stingl G, Hönigsann H, Holubar K, Wolff K (1976)
Ultrastructural localization of immunoglobulins
in skin of patients with dermatitis herpetiformis.
J Invest Dermatol 67:507-512
106. Tuffanelli DL (1975)
Cutaneous immunopathology: recent observations.
J Invest Dermatol 65:143-153
107. Ullman S, Halberg P, Nielsen R (1975)
Anti-basement membrane antibodies in sera from patients
without bullous pemphigoid.
Acta Derm Venereol (Stockholm) 55:305-308
108. Van der Meer JB (1969)
Granular deposits of immunoglobulins in the skin
of patients with dermatitis herpetiformis.
An immunofluorescent study.
Br J Dermatol 81:493-503
109. Van der Meer JB (1970)
Is dermatitis herpetiformis een immuuncomplexziekte?
Ned T Geneesk 114:1803-1807
110. Van der Meer JB (1972)
Dermatitis herpetiformis: a specific (immunological)
entity thesis.
Kooykers Bookshop, University of Utrecht.

111. Van der Meer JB (1973)
Dermatitis herpetiformis. In: Immunopathology of the skin. Labeled antibody studies. (Beutner et al eds.). Hutchinson & Ross, Stroudsburg
112. Van der Meer JG, Remme JJ, Nelkins MJJ (1977)
IgA antibasement membrane antibodies in a boy with pemphigoid.
Arch Dermatol 113:1462
113. Von Tongren JHM, Van der Staak WJBM, Schillings PHM (1967)
Small bowel changes in dermatitis herpetiformis.
Lancet I:218
114. Weber L, Meigel WN (1980)
Zur bullösen Form der Dermatitis herpetiformis im Kindesalter.
Z Hautkr 55, Heft 1
115. Weller TH, Coons AH (1954)
Fluorescent antibody studies with agents of varicella and herpes zoster propagated in vitro.
Proc Soc Exp Biol Med 86:789
116. Yamasaki Y, Hashimoto T, Nishikawa T (1982)
Dermatitis herpetiformis with linear IgA deposits: ultrastructural localization of in vivo bound IgA.
Acta Derm Venerol 62:401-405
117. Yaoita H, Hertz KC, Katz SI (1976)
Dermatitis herpetiformis: immunoelectronmicroscopic and ultrastructural studies of a patient with linear deposits of IgA.
J Invest Dermatol 67:691-695

118. Yaoita H, Katz SI (1976)
Immunoelectronmicroscopic localization of IgA skin of
patients with dermatitis herpetiformis.
J Invest Dermatol 67:502-506
119. Yaoita H, Katz SI (1977)
Circulating IgA anti-basement membranezone antibodies
in dermatitis herpetiformis.
J Invest Dermatol 69:588
120. Zone JJ, La Salle BA, Provost TT (1980)
Circulating immune complexes of IgA type in
dermatitis herpetiformis.
J Invest Dermatol 75:152

VIII. DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Themas.

Für die wertvollen Hinweise und die Unterstützung, die mir bei dieser Arbeit zuteil wurde, danke ich ganz besonders Herrn Dr. M. Meurer.

IX. LEBENSLAUF

Personalien:

Name:	Schneider
Vorname:	Roman
Geburtsdatum:	30.03.1952
Geburtsort:	Erding
Eltern:	Karl Schneider (gest. 03.09.1980) Rosa Schneider, geb. Steinberger
Familienstand:	ledig
Anschrift:	8000 München 19 Nederlinger Str. 50a
Beruf:	Arzt

Schulbildung:

1959 - 1963	Dom-Pedro Volksschule, München
1963 - 1972	Ludwigs-Gymnasium, München
23.06.1972	Abitur

Berufliche Ausbildung:

1973 - 1977	Studium Physik, LMU München
1977 - 1983	Studium H-Medizin, LMU München
19.04.1983	Beendigung des Studiums mit dem Ablegen des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung
bis März 1984	Erstellung der Dissertation
März 1984	Gastarzt im
- Mai 1984	Kreiskrankenhaus Wolfratshausen
seit 01.06.1984	Assistenzarzt im Parkhospital München Fach: Anästhesiologie

